

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1933

No.

395

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Georges MARGOUT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 14 Juin 1906 à Limoges (Haute-Vienne)

Contribution à l'étude
de
L'Erythrodermie aurique
aigüe, fébrile, généralisée

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

LES EDITIONS VEGA
43 Rue Madame 43
PARIS
1933

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
PAR

Georges MARGOUT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 14 Juin 1906 à Limoges (Haute-Vienne)

Contribution à l'étude
de
L'Erythrodermie aurique
aigüe, fébrile, généralisée

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

LES ÉDITIONS VÉGA
43, Rue Madame, 43
PARIS
1933



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST .
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET

Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. .	Neurologie et Psychiatrie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (H.) . .	Pathologie médicale.
SANNIÉ	Chimie biologique.
BROcq	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER . .	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES. .	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.	Physique.
DONZELOT. . . .	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY.	Urologie.
GARNIER.	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER. . . .	Pathologie chirurgicale.
GIDoud	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE . .	Anatomie.
HUTINEL.	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.

MM.

JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN. . . .	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI . .	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET. .	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER.	Anatomie.
PIÉDELIEVRE . .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHEt	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL. . . .	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE.	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le Service des Examens

MM.

LEQUEUX.	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.

MM.

REtTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.
LEROUX.	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	CHEVASSU	} Clinique chirurgicale (suite)
CHIRAY		HEITZ-BOYER..	
DUVOIR		MOCQUOT	
		SCHWARTZ	
		LE LORIER....	} Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL ..	
		METZGER.	
		GUÉNIOT.	

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopé- dique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		
CHAILLEY-BERT, agrégé		Stomatologie.
LEDoux-LEBARD		Education physique.
WEIL-HALLÉ.		Radiologie clinique.
		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MERE

Très affectueusement.

A MA MERE

Qui m'a prodigué des soins avec un grand dévouement et une immense tendresse.

Faible témoignage de ma gratitude et de mon profond attachement.

A MON PERE

Dont la vie est un exemple de travail, d'honneur et de probité.

En témoignage de ma reconnaissance et de ma grande piété filiale.

A MA SŒUR

A MES FRERES

A MES AMIS :

Le Docteur Camille AUMASSON

*En souvenir des meilleurs moments
de notre vie commune d'étudiant.*

Le Docteur Jean FAURE

*Qui fut mon premier interne à l'Hô-
pital de Limoges.*

*Témoignage de ma plus vive sym-
pathie.*

Le Docteur Henri JOUY

Docteur en pharmacie,

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

En toute cordialité.

Gaston PASQUET

Ancien élève des Hautes Etudes Commerciales

En souvenir de notre vieille amitié.

Meis et Amicis

A MON PRESIDENT DE THESE

MON MAITRE

M. le Professeur LEMIERRE,

Professeur de clinique des maladies infectieuses

à l'Hôpital Claude-Bernard,

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, et qui a bien voulu nous faire le
très grand honneur d'en accepter la
présidence.*

*En témoignage de notre reconnais-
sance et de notre profond respect.*

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE LIMOGES

A M. le Docteur THOUVENET,
Professeur de clinique médicale

A M. le Docteur de LEOBARDY,
Médecin de l'Hôpital

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

(Externat)

M. le Docteur DUJARIER,
Chirurgien des Hôpitaux
In memoriam

M. le Docteur TINEL,
Médecin des Hôpitaux

M. le Docteur GUIMBELLOT,
Chirurgien des Hôpitaux

M. le Docteur CATHALA,
Professeur agrégé
Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur REILLY,
Chef de laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard

A M. le Docteur CHATELLIER,
Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

A M. le Docteur LAPORTE,
Médecin des Hôpitaux,
Assistant du service de M. le Professeur LEMIERRE

A M. le Docteur LAYANI,
Chef de clinique à l'Hôpital Claude-Bernard

*Qui a bien voulu nous guider dans
la préparation de ce travail.*

*En reconnaissance de l'intérêt qu'il
nous a porté.*

INTRODUCTION

Les grands espoirs que fit naître le traitement des affections tuberculeuses par les sels d'or sont entachés, dès le début de leur application, d'accidents cutanés parmi lesquels « les érythrodermies » nous semblent mériter une place à part, en raison même de leur allure clinique spéciale.

A l'heure actuelle, les manifestations réactionnelles de la peau sont bien connues, et de nombreux auteurs ont insisté sur leur polymorphisme. Il semble cependant que l'on ait encore quelque hésitation ou quelque difficulté à préciser leur véritable nature et à bien connaître les liens qui peuvent rattacher tous ces accidents entre eux.

A côté des accidents muqueux, dont la stomatite est, « de toutes les complications chrysothérapiques, celle qui présente les caractères les plus particuliers » et qui peut être considérée comme l'accident le « plus spécifiquement aurique », nous pouvons, avec Lebeuf et Mollard, qui ont donné le nom d'« aurides » à toutes les réactions dues aux sels d'or, envisager la classification suivante :

1^o LES ÉRYTHÈMES. — L'érythème localisé est d'observation courante. Apparaissant après la quatrième ou la cinquième injection, parfois *plus tardivement*, il est annoncé par un prurit localisé, quelquefois par de la fièvre, est caractérisé par un « placard rouge foncé » assez limité; dure de dix à quinze jours; est suivi d'une desquamation fine, et le plus souvent ne récidive pas. Son évolution est très bénigne. Cependant, on l'a vu se reproduire après chaque injection

nouvelle et prendre une telle intensité qu'il nécessitera l'interruption du traitement.

Morland et Zimmerli ont vu surtout des éruptions localisées aux coudes ou aux genoux. Mais, ajoutent-ils, « il est impossible de dire à priori si ces éruptions sont banales ou transitoires, ou si elles sont les premiers signes d'une sévère réaction ».

On a pu observer des érythèmes dont le tableau clinique ressemble exactement à celui des érythèmes du neuvième jour causés par les arsénobenzènes. Enfin, l'érythème peut être généralisé et prendre le type scarlatiniforme, morbilliforme et, peut-être le plus souvent, rubéoliforme. Il est annoncé par des phénomènes généraux avec fièvre, *s'accompagne de prurit*, et parfois d'un énanthème bucco-pharyngé avec réaction ganglionnaire du cou, dure une semaine ou plus, et se termine également par une desquamation furfuracée.

Bien que la constatation du prurit puisse nous en faire douter, il nous semble que beaucoup d'entre ces érythèmes généralisés doivent être considérés comme étant de nature biotropique.

Quoi qu'il en soit, ils ont un intérêt considérable, surtout les érythèmes localisés, en raison de leur constatation fréquente à la période de début des érythrodermies.

2° LES ÉRYTHRODERMIES. — C'est un accident fréquent, grave, parfois mortel. Lebeuf et Mollard rappellent les principaux symptômes de cette complication et attirent déjà notre attention sur quelques particularités.

Pour beaucoup d'auteurs, les érythrodermies surviennent à une phase tardive du traitement et semblent plus fréquentes chez les psoriasiques. On peut observer des signes d'alarme dictant l'arrêt du traitement et permettant ainsi d'éviter l'apparition de cet accident redoutable. Erythémato-squameuses ou vésiculo-œdémateuses, localisées ou généralisées, elles s'accompagnent de température, atteignant parfois

39° ou 40°, durent plusieurs semaines et se terminent par une desquamation en larges lambeaux, exfoliants.

D'origine toxique pour les uns, elles sont considérées par les autres comme des manifestations de l'intolérance de l'organisme vis-à-vis des sels d'or, cette intolérance pouvant être idiosyncrasique ou acquise, anaphylactique.

3° Les PURPURAS. — Ils semblent être moins fréquents et moins graves que ceux occasionnés par les arsenicaux.

4° Le PRURIT et les URTICAIRES.

5° Les ECZÉMAS AURIQUES et les DERMITES ECZÉMATIFORMES.

6° Les ÉRUPTIONS LICHÉNOÏDES, qui seraient de véritables lichens plans auriques dont l'agent infectieux ou parasitaire a été réveillé et exalté par le médicament lui-même.

7° Les ACCIDENTS MÉTASTATIQUES, à côté desquels il faut placer les réactions locales, fréquentes.

8° Les PIGMENTATIONS survenant tardivement ou bien après une érythrodermie.

Telle est la classification morphologique des accidents cutanés de la chrysothérapie.

D'après la nature de ces accidents, Gougerot et Weill avaient pu distinguer :

1° Les érythèmes toxiques précoces, s'accompagnant de vomissements et de fièvre;

2° Les érythèmes biotropiques, comparables au cas publié par Gougerot, Burnier et Urhly. Les auteurs voient la preuve du biotropisme dans la non-repro-

duction des accidents après la réinjection du médicament, et dans *l'absence de prurit*;

3° Les érythèmes tardifs, toxiques ou anaphylactiques, comportant tous les degrés, depuis le simple *prurit*, l'*eczéma banal*, l'*urticaire*, jusqu'à l'*érythrodermie grave*.

Celle-ci débute par un exanthème fébrile, se caractérise par l'extension rapide, en tache d'huile, de l'érythème et par l'apparition de vésicules et d'œdèmes. Gougerot et Weill signalent la prédominance des lésions aux mains et aux pieds, la température élevée, la prostration et les signes urinaires qui complètent le tableau clinique.

D'autres auteurs ont essayé de comparer et de superposer les AURIDES cutanées aux ARSÉNOBENZOLIDES. Si elles présentent certaines analogies cliniques, si elles posent les mêmes problèmes pathogéniques, il n'en est pas moins vrai que les premières comportent un grand nombre de particularités. C'est ainsi que, d'une façon générale, la chrysothérapie semble déterminer des accidents plus sérieux, plus graves sinon plus fréquents, et « nullement négligeables ». C'est ainsi que beaucoup d'observateurs ont été frappés par leur polymorphisme et leurs conditions d'apparition; les réactions cutanées précoces, notamment, ne sont pas les plus fréquentes; elles n'apparaissent, en général, « qu'après un certain nombre d'injections ». De même, il paraît moins facile de faire une distinction nette entre érythèmes biotropiques et érythèmes toxiques. « On ne peut se fier, disait Gougerot, uniquement sur la date d'apparition précoce ou tardive pour différencier les érythèmes biotropiques non toxiques, permettant la continuation de l'or, et les érythèmes tardifs toxiques, contre-indiquant la poursuite de la cure. »

En effet, des érythèmes scarlatiniformes, morbilliformes et rubéoliformes ont pu être constatés tard après le début du traitement et précéder la grande érythrodermie. Celle-ci, considérée comme une mani-

festation de l'intoxication aurique, a pu apparaître, comme nous le verrons plus en détail, de façon précoce aussi bien qu'en fin de série. Enfin, dans certains cas rares, on a pu noter une véritable superposition d'accidents biotropiques et d'accidents toxiques.

Ici, nous n'aurons en vue que l'érythrodermie aiguë, fébrile, généralisée phénomène grave, fréquent, parfois mortel, et dont il importe de bien connaître les données étiologiques, cliniques et évolutives. On a pu la comparer à l'érythrodermie novarsénobenzolique; nous essaierons de noter et de souligner les différences qui peuvent exister entre elles. « Arsénicale et aurique, ces deux pathologies peuvent se ressembler. Elles ne doivent pas être confondues. » (Lebeuf et Mollard.)

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

CHAPITRE PREMIER

Historique

L'étude bibliographique ne nous permet pas de bien préciser à quel moment apparaissent les premiers cas d'érythrodermies auriques, et quels sont les auteurs qui les rapportent. En effet, ces accidents ont été décrits sous les termes les plus divers : exanthèmes papulo-vésiculeux, éruptions inflammatoires, toxicodermies. La littérature étrangère surtout comporte un nombre considérable d'observations de *dermatites* à l'or, parmi lesquelles il est possible de discerner des érythrodermies vraies.

Nous croyons que celles-ci se sont manifestées dès l'introduction des sels d'or dans la thérapeutique humaine.

Rappelons les grandes étapes de la chrysothérapie :

1890. — Robert Koch publie le résultat de ses expériences tentées avec le cyanure d'or.

1913. — Les premiers, Bruck et Glück introduisent en Allemagne la thérapeutique par les sels d'or. Ils emploient le cyanure de potassium et d'or, qui fut vite écarté, parce que *trop toxique*.

1914. — Feldt expérimente l'Aurocantan, avec lequel il obtient des « effets secondaires très variables ». Pour les éviter, il emploie bientôt un nouveau com-

posé, moins toxique, le Krysolgan, qui détermine cependant une série d'accidents divers dont des *dermatites*, des herpès zoster et quelques stomatites.

1922. — Martenstein, dont la grande expérience est basée sur quarante-deux cas traités par le Krysolgan, rapporte que vingt d'entre eux eurent un exanthème, et qu'il observa aussi dans quelques cas de la *fièvre*, de l'*œdème*, de l'*urticaire* et de l'*entérite*.

A peu près à la même époque, Stein, chez une de ses malades, voit se développer un *exanthème*, s'accompagnant de stomatite, d'albuminurie et d'anurie.

1924. — Bruhns publie l'observation d'une femme qui eut une *éruption*, avec *œdème* de la peau et des muqueuses, une température très élevée, réaction sévère qui se termina par la mort.

La même année, Riekmann introduit en Allemagne un nouveau sel d'or, le Triphal. Peu après, Morhmann, Haensel, Gorl et Voigt, Schwarz et Freund observèrent, parmi d'autres accidents, des *dermatites*.

En 1924 également, Holger Möllgaard publie un livre sur la « Chimiothérapie de la tuberculose », dans lequel il met en relief les effets bienfaisants d'un composé d'or découvert en 1845 par Fordos et Gelis. C'est le thiosulfate double de sodium et d'or, qu'il fait passer à l'état de pureté, et qu'il appelle « sanocrysine ». Avec ce produit, qu'il expérimente sur des animaux, il constate des *éruptions*. « Aucun de ces accidents n'a un caractère durable. Ils s'effacent progressivement, et les animaux guérissent de leur tuberculose, en même temps qu'ils guérissent de leurs réactions... Il existe une similitude de tous les points principaux entre les observations expérimentales et cliniques. »

1925. — Knud Faber note des exanthèmes d'allure bénigne, mais aussi, dans certains cas, des « *dermites desquamantes étendues et pénibles* » rappelant les dermites au salvarsan.

1926. — Bezançon, Braun et Azoulay décrivent les premiers, en France, l'*érythrodermie aurique*.

La même année, Jausion rapporte le cas d'une érythrodermie aurique mortelle.

1927. — Schamberg, de Philadelphie, observe une « éruption inflammatoire » suivie de mort.

Depuis cette époque, en France et à l'étranger, malgré les perfectionnements de la technique, les érythrodermies auriques s'observent fréquemment. S'il est vrai que les indications de l'or sont de plus en plus nombreuses, la prudence dans la détermination des doses à injecter n'a pas suffi à faire disparaître cet accident grave.

CHAPITRE II

Définition

Accident grave, « le plus grave assurément de tous les troubles cutanés que déclenchent les sels d'or », fréquent, de nature toxique, l'érythrodermie aurique est un état aigu, caractérisé par une *rougeur intense*, du *prurit*, de l'*œdème* et une *desquamation* en larges lambeaux, donnant ainsi à la peau un aspect tout à fait caractéristique. Les lésions sont généralisées et s'accompagnent en outre d'un syndrome général, parfois intense, le tout évoluant pendant de longues semaines.

Elle se présente en clinique sous deux formes principales, suivant la présence ou l'absence de vésicules. On aura ainsi :

— une forme vésiculo-œdémateuse, *suintante*, la plus typique;

— une forme érythémato-squameuse, sèche.

Signalons, dès à présent, quelques particularités cliniques :

1. — Le fait que cet accident a été observé surtout par des dermatologistes prouve surabondamment sa fréquence chez les sujets porteurs de lésions cutanées.

2. — Elle peut survenir soit après de fortes doses, mais aussi après de faibles doses.

3. — Elle apparaît parfois de manière très précoce.

4. — Son début est parfois soudain, brutal.

5. — « Elle a une tendance spéciale à débiter par les extrémités et y prédominer. » (Gougerot.)

6. — Elle s'accompagne parfois de lésions bucco-pharyngées, bien différentes de la stomatite aurique de saturation.

7. — Localisée, elle se présente sous la forme d'érythro-kérato-dermie palmaire, ou plantaire, *bilatérale*.

8. — Elle a parfois une influence heureuse sur l'affection ayant légitimé l'indication chrysothérapique.

9. — Elle laisse assez souvent après elle des pigmentations.

10. — La recherche de la sensibilité cutanée ultérieure par l'intra-dermo-réaction à une solution d'or n'a donné, semble-t-il, aucun résultat concret.

CHAPITRE III

Etiologie générale

I. — FRÉQUENCE.

« La littérature renferme un nombre impressionnant d'érythrodermies auriques. » La plupart des auteurs qui ont employé la médication par les sels d'or ont eu l'occasion d'en observer.

En raison même de la terminologie différente sous laquelle on désigne, surtout à l'étranger, ces érythrodermies, il est assez difficile de fixer un pourcentage se rapprochant de la réalité. Nous sommes persuadés qu'elles sont encore plus fréquentes qu'elles ne le paraissent d'après les cas publiés. D'autre part, il existe, à côté de manifestations caractéristiques, des formes de diagnostic très difficile, rattachées rarement à l'érythrodermie et qui, en réalité, ne sont que des formes atypiques de celle-ci. C'est le cas, notamment, de certains érythèmes localisés, de durée et de gravité anormales, et d'aspect particulier.

Ce qui est certain, c'est qu'on ne peut pas affirmer, comme pour l'érythrodermie arsénobenzolique, « *la rareté relative de celle-ci par rapport à la fréquence dix fois plus grande de l'érythème du neuvième jour* » (G. Garnier). Comme nous l'avons vu, les réactions cutanées auriques précoces ne sont pas les plus fréquentes.

Quoi qu'il en soit, « les érythrodermies auriques ne sont pas rares » (Milian).

Pour citer quelques chiffres, Jeanselme, sur 32 cas de lupus érythémateux traités par l'or, note 3 érythrodermies. Peyri, sur 11 malades, observe une « toxicodermie » dont l'intensité fit interrompre la

médication. Schamberg traite 35 malades; un de ceux-ci eut une dermatite se rapprochant presque d'une dermatite exfoliatrice; un autre présenta une « éruption inflammatoire » et mourut. Nicolas a eu l'occasion d'observer surtout des dermites érythémato-squameuses, sèches, non vésiculo-bulleuses. Pour Whitehouse et Béchet, les réactions cutanées sont rares. Sur 37 malades traités, 2 *seulement* firent une dermatite vésiculeuse généralisée « qu'on ne pouvait pas considérer comme une extension du lupus, mais bien comme une dermatite médicamenteuse ». Dowling, sur 30 cas de lupus érythémateux, constate 2 érythrodermies, mais plusieurs réactions toxiques légères. D'après Covisa, une érythrodermie vésiculo-œdémateuse survient dans 1 cas sur 10. Sur 14 malades atteints de divers types de tuberculoses cutanées, Gougerot et Burnier n'observent l'érythrodermie que dans un seul cas. Sur le même nombre de tuberculeux pulmonaires, Bezançon, Braun et Azoulay l'observent 2 fois. Roxeburgh et Corsi notent surtout des réactions toxiques passagères dans 6 % des cas, sauf un cas d'érythrodermie.

Ils nous a été possible de retrouver une trentaine d'observations qui ont été publiées tant en France qu'à l'étranger (Allemagne, Angleterre, Amérique, Espagne, Italie, Indes); nous croyons savoir qu'à Paris même, quelques cas d'érythrodermies, dont certaines mortelles, n'ont jamais été publiés.

Ainsi, cet accident est assez fréquent, mais certains auteurs n'eurent pas à le déplorer. Léon Bernard, par exemple, après une expérience de quatre années portant sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or, ne constate, dans 1/10 des cas environ, que de légères réactions cutanées, se bornant en un érythème scarlatiniforme prurigineux, s'accompagnant parfois d'un exanthème douloureux bucco-pharyngé. Pautrier et Lévy également, dans 14 cas de lupus, n'eurent à constater aucun accident sérieux.

II. — FACTEURS PRÉDISPOSANTS.

Existe-t-il certains éléments capables de favoriser la survenue d'une érythrodermie aurique?

a) *Le sexe*

Les femmes paraissent plus souvent atteintes que les hommes. Sur 23 observations qui mentionnent le sexe, nous trouvons 16 femmes et 7 hommes. Mais cette fréquence n'a rien d'absolu.

b) *L'âge*

L'âge adulte semble être le plus frappé entre 20 et 40 ans; toutefois, l'auride a été observée chez des malades de 51 ans et même de 62 ans (Bruhns), et exceptionnellement chez l'enfant (10 ans: Ketron). A ce sujet, Armand-Delille a pu dire que « les signes d'intoxication sont chez l'enfant en général rares et discrets », et que la tolérance était plus grande que chez l'adulte.

c) *Les différents composés d'or*

Tous les sels d'or sont susceptibles de provoquer l'érythrodermie : le Triphal, l'Aurophos, le Krysolgan, la Sanocrysine, la Crisalbine, l'Allochrysine (Spillmann, Bertier et Bocquillon), le Solganal B (Konrad et Panning), etc., etc...

Ainsi, la voie d'introduction intraveineuse, intramusculaire, ou même locale (Gougerot) ne joue aucun rôle dans l'apparition de cet accident.

d) *Les maladies pour lesquelles on a institué la médication aurique* semblent avoir, au contraire, une grande importance. Il semble que certains organismes soient plus sensibles que d'autres. « Quelques malades présentent une extrême idiosyncrasie aux préparations d'or. En effet, de telles manifestations réaction-

nelles de la peau ne sont pas dues à de simples effets pharmacodynamiques de l'or, et ne dépendent pas nécessairement de la quantité de la drogue injectée. » (Driver et Weller.)

Les malades atteints de *lésions cutanées* paraissent extrêmement prédisposés. De nombreux auteurs, parmi lesquels Sézary, ont signalé la sensibilité spéciale que présentaient les porteurs de lupus érythémateux vis-à-vis des sels d'or. « Les sujets atteints de lupus érythémateux font d'une façon infiniment plus fréquente de l'érythrodermie aurique, que les tuberculeux pulmonaires. Ce fait est d'ailleurs à rapprocher de la sensibilité des lupus vis-à-vis des arsénobenzènes. » (Sézary.) Une grande quantité d'observations viennent confirmer ces faits (Covisa; Jeanselme et Burnier; Jausion; Milian; Gougerot, Cohen et Patte; Koch; Stein; Bruhns; Schamberg; Peyri; Schaumann).

Il s'agit, tantôt d'un lupus érythémateux qui n'évolue plus depuis de longues années, tantôt d'une poussée évolutive de ce lupus, pour lequel un traitement par l'or a été institué. Le diagnostic de l'érythrodermie avec une extension exagérée de la lésion initiale (lupus exanthématique), est parfois difficile.

L'érythrodermie aurique est également très fréquente chez les psoriasiques (Cl. Simon, Saenz, Sainz de Aja, Eichorn, Pautrier; Gaté, Cuilleret et Tiran; Jaeger, Kohl et Brunotte). Ces psoriasis avaient été traités ou bien entre deux périodes évolutives, ou bien au moment d'une poussée plus rebelle que les autres.

D'autres dermatoses ont pu se compliquer d'une érythrodermie aurique: érythème induré (Gougerot et Burnier); dermite exzématiforme des mains (Lebeuf, Pétouraud et Mollard); une leucodermie (Béchet). Un fait très intéressant a été rapporté par Gougerot et Boucher: c'est la localisation, chez une de leurs malades, en deux régions prédisposées, de l'accident (au décolleté, cou, partie supérieure du thorax, région qui avait été le siège de coups de soleil antérieurs, et aux membres inférieurs, où, plusieurs années auparavant, une cure de quiniate de bismuth et de 914 avait dé-

terminé des éruptions). Il faut rapprocher de ce cas celui de Lebeuf et Mollard, où une érythrodermie grave survient « chez un sujet qui, dix ans plus tôt, lors d'un traitement arsenical, avait présenté un accident absolument semblable ». Gougerot range ces exemples dans le cadre de la théorie générale du « *locus minoris resistentiæ* » et des « *fragilités locales* ». Jausion englobe ces faits sous le nom de « *phototopie* » ou « *photomnémodermie* ». En 1926, Würtzen pouvait déjà dire qu'il avait « l'impression que dans la peau, en tant qu'organe, il peut y avoir une condition préalable, une certaine disposition qui, chez certains, est fort accentuée et qui est très analogue aux capacités diverses de résistance de la peau à l'égard de certains médicaments ».

Cette notion d'une atteinte antérieure des téguments prédisposant les malades à l'érythrodermie est des plus intéressantes et prend, au point de vue pathogénique, une importance capitale. Mais elle n'est pas admise par tous les auteurs. Ameuille n'a pas vu, par exemple, l'aurothérapie donner « des aurides plus spécialement chez d'anciens eczémateux ou psoriasiques ».

De même, Nicolas, Mollard et Lebeuf, en 1931, n'ont vu se développer, chez 20 psoriasiques traités, aucun cas d'érythrodermie.

Par ailleurs, cet accident s'observe « non seulement dans la tuberculose pulmonaire, mais dans les bacilloses de la peau, dans les septicémies, les polyarthrites infectieuses chroniques (Forestier), bref, dans toutes les maladies traitées par les sels d'or » (Lebeuf et Mollard). Pour ces auteurs, cette auride frapperait de préférence, parmi les tuberculeux pulmonaires, les *sujets fibreux*. De même, il faut insister sur sa fréquence dans certains cas de rhumatisme chronique (Bertier et Bocquillon, Pellé). Enfin, Konrad et Panning l'observèrent dans un cas de sclérose en plaques traité par le solganal B. Il s'agit d'une femme de 42 ans, dont la température avait toujours été nor-

male, et qui, antérieurement, avait bien toléré un traitement par le néostibosan.

Il est à remarquer qu'à peu près tous les malades qui firent une érythrodermie étaient en bonne condition physique, avaient un bon état général, un « bon pouvoir de résistance » ou n'étaient incommodés que par les lésions cutanées ayant justifié la chrysothérapie. Dans un cas de Jeanselme et Burnier, notamment, il s'agissait d'un homme robuste, pesant quatre-vingt-dix kilos. Récemment, Eicchorn publia l'observation d'un homme de 33 ans, de *constitution robuste*, qui, traité par les sels d'or pour un psoriasis, fit une érythrodermie et mourut d'œdème pulmonaire aigu. A ce sujet, l'auteur fait la réflexion suivante: « Un fait reste troublant, c'est qu'un malade, qui n'était incommodé qu'au point de vue esthétique par son psoriasis, suit un traitement soi-disant inoffensif aux sels d'or. Quinze jours après il est enterré. Dans ces conditions, peut-on, en âme et conscience, proposer ce traitement dangereux à un individu jeune, et qui, au fond, eût pu s'accoutumer à son infirmité? »

A ces données, il faut ajouter que, d'après Cordier et Gaillard, « les accidents cutanés sembleraient se produire avec une plus grande fréquence chez les malades qui ont un coefficient de Maillard élevé ».

III. — FACTEURS DÉTERMINANTS. DOSES DÉCLENCHANTES.

L'étude des causes favorisantes nous conduit tout naturellement à aborder un problème intéressant entre tous, celui de savoir à quelles doses l'or déclenche ces accidents toxiques. Cette question de la posologie a été, depuis le début de la chrysothérapie, très diversement envisagée. Pour certains auteurs, seules les trop fortes doses étaient responsables des érythrodermies. Pour d'autres, au contraire, il fallait parvenir à une quantité d'or suffisante pour obtenir des effets salutaires. Les uns et les autres, après bien des hésitations et des tâtonnements (comme pour les au-

tres chimiothérapies à leur début), ne semblent pas avoir résolu la question.

Suivant Schamberg et Wright, « la toxicité des différents composés d'or varie non seulement selon le taux de l'or contenu, mais aussi selon la constitution chimique des molécules ». Des expériences faites sur les animaux, en effet, ont montré que les doses mortelles étaient différentes suivant les diverses préparations. D'autre part, Jorgenson a pu prouver expérimentalement que les préparations impures pouvaient être très toxiques, mais il ne semble pas, d'après les recherches de Feldt, que les complexes auriques (par opposition aux arsenicaux) donnent un accroissement de toxicité à la suite de leur décomposition. Tout au plus auraient-ils tendance à devenir inactifs.

C'est pourquoi, en raison même de la diversité des composés, de leur teneur en or variable, et par conséquent de leur toxicité plus ou moins grande, les plus vives controverses se sont élevées au sujet des doses à injecter.

Il semble bien qu'au début, celles-ci aient été trop fortes, et, par suite, responsables des accidents cutanés, dont l'érythrodermie. En effet, les premiers auteurs, qui, comme point de départ, avaient eu une interprétation erronée des faits, pensaient que les éruptions provoquées par l'or avaient une action bienfaisante sur l'affection en cause. Aussi, cherchaient-ils à les provoquer en administrant des doses plus que suffisantes.

C'est ainsi que Friedemann, Kwasniewski et Deicher traitèrent quatre malades avec la sanocrysine, utilisant les doses recommandées en premier lieu. Tous les patients moururent et la méthode fut interrompue.

Bruhns dit également que les réactions toxiques (stomatites et érythrodermies) surviennent surtout après des doses importantes de Krysolgan. Aussi, Martenstein recommande-t-il dans le lupus érythémateux, vu que l'allergie cutanée est plus grande dans cette affection que dans les autres tuberculoses, de com-

mencer par 0 gr. 005. Bruhns diminue encore cette dose initiale; ce qui ne l'empêche pas de constater chez une de ses malades une érythrodermie fatale, après une unique injection d'un milligramme de Krysolgan. « De plus petites doses ont réduit la fréquence des réactions toxiques cutanées, mais n'ont pas éliminé ce danger. »

D'autres sels, moins toxiques, ont été utilisés par la suite; des manifestations de la peau ont été déclenchées tantôt après de faibles doses, tantôt après un certain nombre d'injections plus ou moins fortes. Ces conditions d'apparition un peu spéciales ont frappé un grand nombre d'observateurs, et les ont incités à repousser l'importance de la quantité d'or injectée, dans la détermination des accidents. Ameuille note que « l'or paraît un des moins toxiques parmi les métaux utilisés en chimiothérapie. « Nous avons pu pousser, dit-il, les doses de thiosulfate aurosodique injectées jusqu'à 2 gr. par semaine, sans incident autre que l'asthénie. » Et il s'élève contre l'opinion qui veut que les accidents soient d'autant plus fréquents et plus graves que les doses employées sont plus élevées. Il va plus loin, et prétend qu'au contraire, le « pourcentage des résultats heureux croît avec l'importance des doses utilisées ». Et il ajoute: « Il n'est pas vrai que l'emploi de faibles doses mette à l'abri des accidents. » N'a-t-il pas vu, en effet, un cas d'érythrodermie desquamative généralisée, grave, survenir après une seule injection de 0 gr. 05 de crisalbine? « En réalité, conclue-t-il, les accidents se produisent aux doses les plus variables; le seuil de toxicité varie chez le même sujet, qui ne supportera pas les mêmes doses à deux séries différentes de traitement. » Ce qui rend le problème de la posologie plus délicat encore, c'est qu'« il importe, pour obtenir des résultats thérapeutiques tangibles, que l'aurothérapie ne soit pas appliquée à trop petites doses, car l'efficacité réelle de cette méthode n'est reconnue que si on dépasse ce que nous avons appelé le « seuil d'action ». (Fourcade.)

S'il faut retenir la part de l'individu dans l'appa-

rition des érythrodermies, il n'en est pas moins vrai que la quantité d'or injectée joue un rôle considérable. Du reste, comme nous le verrons, l'anatomo-pathologie de cette auride fait la preuve de la grande toxicité de ce métal.

D'une façon générale, c'est après un certain nombre d'injections qu'apparaissent les érythrodermies. Lortat-Jacob et Jaime en observent un cas peu de temps après 40 injections de 0 gr. 25 de crisalbine. Mais, pratiquement, ce chiffre est beaucoup moins élevé. Covisa, par exemple, constate une érythrodermie après 8 injections de sanocrysine, donnant un total de 6 gr. 60; Bertier et Bocquillon, après un total de 0 gr. 90 d'allochrysine, en 13 injections; Clarke, après 0 gr. 92 de sanocrysine, donnée en 10 injections. Milián la voit survenir dans un cas après 9 injections de crisalbine pour un total de 1 gr. 65. Dans une observation de Gaté, Cuilleret et Tiran, c'est après 10 injections de 0 gr. 05 à 0 gr. 25, à raison de 3 piqûres par semaine.

Dans un grand nombre de cas, l'injection déclenchante est, comme l'avaient affirmé Bezançon, Braun et Azoulay, « la cinquième ou la sixième de la cure ». Beaucoup d'exemples viennent corroborer ce fait. Jausion constate une érythrodermie après 6 injections de 0 gr. 25 et 0 gr. 50 de crisalbine; Lcheuf, Pétouraud et Mollard, après un total de 0 gr. 75 de crisalbine en 6 injections; Eichhorn après un total de 0 gr. 12 de Triphal en 5 injections; Konrad et Panning après la septième injection de solganal B (total: 0 gr. 81); Béchet, après la cinquième injection de 0 gr. 05 de thio-sulfate d'or et de soude.

Mais Schamberg et Wright observent cet accident après 4 injections seulement d'Aurophos; Gougerot et Carteaud, après 4 piqûres de crisalbine « totalisant 0 gr. 30, ce qui est une dose très faible ». Dans une autre observation, on trouve un total de 0 gr. 40 de crisalbine donnée en 3 fois (Gougerot, R. Cohen et Patte). Dans le cas rapporté par Gougerot et Iglésias, c'est également après 3 injections de sels d'or que sur-

vient l'érythrodermie, mais pour une dose totale un peu plus élevée, 0 gr. 60 (0 gr. 10, puis 2 fois 0 gr. 25). Jeanselme et Burnier l'observent à la troisième injection d'un gramme de thiosulfate aurosodique; de même, Howard Fox, après 3 injections totalisant 1 gr. 25 de ce produit.

Dans un cas de Morland et Zimmerli, l'auride apparaît dès la deuxième injection de sanocrysine (0 gr. 10, puis dose déclenchante de 0 gr. 60); dans une observation de Ketron, de même, elle apparaît à la suite de la deuxième injection (0 gr. 02, puis 0 gr. 04) de thiosulfate.

Rappelons enfin le cas de Bruhns, où le début de l'érythrodermie se fait quelques heures seulement après une injection unique d'un milligramme de Krysolgan; et celui d'Ameuille, où elle survient après une seule dose de 0 gr. 05 de crisalbine.

CHAPITRE IV

Dates d'apparition

Comme nous venons de le voir, l'érythrodermie aurique survient après un certain nombre d'injections, c'est-à-dire après un laps de temps plus ou moins grand. Assez souvent, elle apparaît vers la fin d'une série; mais cette règle est loin d'être absolue.

A côté du cas un peu particulier rapporté par Lortat-Jacob et Jaime, où leur malade avait reçu 40 injections de crisalbine entre le mois de novembre 1929 et le mois de décembre 1930, il semble que la date d'apparition de cet accident soit *assez constante et qu'elle se place entre le vingtième et le trentième jour*. Seules les doses sont un peu différentes.

Ainsi Bechet observé, à la cinquième semaine du traitement, « une sévère éruption érythémato-vésiculo-bulleuse commençant sur les bras et s'étendant ensuite à tout le corps ».

Dans l'observation de Milian, l'intervalle entre chacune des 9 injections est de 2 à 6 jours, ce qui fait un délai d'au moins 30 jours; dans celle de Gaté, Cuilleret et Tiran, les 10 injections sont faites à raison de 3 par semaine. Un peu plus de 20 jours séparent donc la première de la dernière piqure. On note également un délai de 24 jours (Jausion); 20 jours (Lebeuf, Pétouraud et Mollard); 3 semaines (Eichhorn); 18 jours (Morland et Zimmerli); un peu plus de 3 semaines (Konrad et Panning: 7 injections à 3-4 jours d'intervalle).

Mais, et c'est ici une des principales particularités de l'érythrodermie aurique, cette manifestation cutanée peut apparaître plus tôt, dès le quatorzième jour, ou même dans un délai encore plus court. C'est sur-

tout à Gougerot et à ses collaborateurs que revient le mérite d'avoir insisté beaucoup sur ce mode d'apparition précoce de cet accident dont ils rapportent quelques observations. En effet, l'érythrodermie a pu apparaître le douzième jour du traitement (Gougerot et Carteaud); le onzième jour (Gougerot, R. Cohen et Patte); le huitième jour même (Gougerot et Iglésias).

Il ne s'agit pas, comme pour l'érythrodermie arsénobenzolique, de « *rarissimes exceptions* » (G. Garnier), car d'autres exemples viennent confirmer ces conditions d'apparition précoce. Ainsi, Stein voit survenir l'auride au bout de 14 jours de traitement par les sels d'or; Howard Fox, au bout de 12 jours; Ketron, dès la deuxième injection faite une semaine après la première; peut-être même nous est-il permis de penser, en considérant les cas où il a suffi d'un très petit nombre d'injections (Schamberg et Wright, Jeanselme et Burnier), que la date d'apparition a été assez précoce. Nous n'insisterons pas sur les cas exceptionnels de Bruhns et d'Ameuille, où l'érythrodermie survient après une injection unique de sels d'or. Toutefois, là encore, il y aurait lieu de discuter la part de l'intolérance individuelle et la part de l'intoxication.

Quelle interprétation faut-il donner à ces faits? Nous pensons qu'il ne nous est pas donné d'essayer de résoudre cette question. Mais nous pouvons dire avec Milian: « Il a été publié des cas d'érythrodermies vésiculo-œdémateuses précoces apparaissant le neuvième jour. Les conditions d'apparition sont donc ici différentes de celles produites par l'arsénobenzol. L'étude minutieuse des observations nous fera connaître les raisons de cette différence. »

DEUXIEME PARTIE

SYMPTOMATOLOGIE

CHAPITRE PREMIER

Début

Si, d'une façon générale, il est indispensable, dans la poursuite d'une cure, de noter chaque détail, chaque incident qui peuvent se produire après une piqure, il est particulièrement intéressant de bien étudier les signes qui marquent le début d'une érythrodermie aurique. Il est primordial de savoir la dépister à temps, de façon à pouvoir enrayer précocement son développement par l'interruption opportune du traitement. Peut-on observer des signes permettant de prévoir cette réaction?

SIGNES D'ALARME

Dans la majorité des cas, de véritables symptômes d'alarme ont été signalés; mais ils sont inconstants. C'est ainsi que dans l'observation de Konrad et Panning, par exemple, l'érythrodermie est survenue sans que rien ne puisse en faire prévoir l'apparition. Les auteurs avaient pris de grandes précautions dans la progression des doses et ne passaient à une autre supérieure que si la précédente avait été bien tolérée; chaque dose nouvelle était répétée au moins une fois, à un intervalle de trois ou quatre jours. Jusqu'à la septième injection, ils n'ont observé « *aucun trouble de l'état général* »; tout au plus, leur malade a-t-elle

accusé une *légère brûlure* qui survint au point de piqure « immédiatement après l'injection, et qui disparut rapidement ». Cette réaction fugace ne nous semble pas devoir être mise sur le compte de l'intolérance, et par conséquent, ne doit pas être considérée comme un signe d'alarme.

Mais, par contre, Gougerot et Weill ont signalé: en premier lieu, le *prurit*, symptôme capital que nous étudierons ultérieurement plus en détail; 2° le *poin tillé rouge*, semblable à celui qu'on peut observer au début de l'érythrodermie novarsénobenzolique; 3° de l'*hyperthermie transitoire* de plus en plus élevée après chaque injection nouvelle. On a pu noter également un *exanthème fugace*, précédé ou suivi de prurit (Jaeger, Kohl et Brunotte), ou bien encore un véritable « *choc buccal* » (Lebeuf et Mollard, J. Fourcade). « analogue à celui que l'on observe dans le traitement par les sels de bismuth » et qui « se renouvelait régulièrement chez certains malades à la suite de chaque injection » (Villaret, Imbert et Justin-Besançon). Enfin, pour Throne, Kingsbury et Myers, le premier signe qui doit faire arrêter l'or est la « *sécheresse de la bouche* ».

Ces symptômes, si minimes soient-ils, doivent immédiatement éveiller la méfiance du médecin et lui recommander plus de prudence encore. Pour Gougerot, si le traitement est interrompu à ce moment-là, on peut éviter la grande complication.

DÉBUT

Mais dès que les premiers signes de l'érythrodermie se sont manifestés, il n'est plus possible d'enrayer son évolution, et habituellement son extension et sa généralisation se font assez rapidement. La continuation de la cure, au contraire, ne fait qu'accélérer le processus clinique. Cela s'est vu notamment dans certains cas de diagnostic difficile, où l'on a pu confondre des formes d'érythrodermies à début brusque ou d'apparition précoce, avec des accidents biotropiques. On

conçoit alors combien le problème est délicat, d'où l'intérêt de bien connaître ces formes.

1. Début brusque.

Par des signes généraux. « Jamais l'érythrodermie (arsénobenzolique) ne s'annonce à grand fracas, jamais on ne constate de signes généraux aussi violents que ceux qui marquent le début des érythèmes du neuvième jour. » (G. Garnier.) Il n'en est pas de même pour l'érythrodermie aurique, et c'est une de ses particularités que de pouvoir apparaître *brusquement*, de façon soudaine, par des signes généraux marqués, et une élévation de température atteignant parfois 40°.

Dans un cas de Gougerot, par exemple, il y eut une forte *réaction soudaine*, avec « malaise, fièvre à 38°5 et arthralgies ». Les signes physiques montraient qu'il s'agissait bien d'une érythrodermie. Cet auteur rapporte encore un cas où *le début se fait par du malaise général prononcé, avec fièvre* (Gougerot, Cohen et Patte). Dans son observation, Saenz observe *de la céphalée et de la fièvre*, avec prurit intense. Dans le cas de Bruhns, il y a une forte réaction locale du lupus, avec une température à 38°, une céphalée intense et des vomissements. Le soir d'une sixième injection, la température s'élève à 40°, s'accompagnant de frissons (Lebeuf, Pétouraud et Mollard).

Dans le cas de Spillmann, « l'éruption avait été soudaine, s'accompagnant de température élevée à 40° ». A la dernière injection de Lopion, Koch (Franz) observe, dans un cas, un *frisson*, une *température élevée* et rapidement de la rougeur et du gonflement du visage. Dans un cas de Schamberg, la malade ressentit du malaise général et la température s'éleva en peu d'heures.

2. Début progressif

Le plus souvent les lésions apparaissent de façon moins soudaine et s'installent assez progressivement.

Les signes généraux qui les accompagnent sont beaucoup moins violents que dans les exemples précités, et consistent alors en un peu de malaise ou un peu de fièvre. Les signes physiques, au contraire, prédominent et ce sont leurs caractères spéciaux qui vont faire faire le diagnostic d'érythrodermie.

Nous allons considérer *principalement l'érythème, le prurit, l'œdème*, qui sont les trois signes importants du début, et qui peuvent être *isolés* ou le plus fréquemment *associés*.

a) *L'érythème*

L'étude de l'érythème du début a une importance capitale au point de vue du diagnostic. Presque toujours *localisé*, parfois cependant *généralisé*, il ne présente le plus souvent aucun caractère qui permette de le distinguer d'un érythème simple, d'un érythème biotrope, par exemple, s'il est d'apparition précoce.

Il est alors indispensable de rechercher les autres signes, le prurit et l'œdème, qui vont faire la preuve de la nature toxique de l'accident; ce n'est que plus tard, à la période d'état, que l'érythème aura des caractères nettement distinctifs.

α) *Erythème localisé*. — Il apparaît en un point quelconque du corps, mais avec une certaine fréquence sur laquelle Gougerot et ses élèves ont insisté, il débute comme les autres lésions érythrodermiques aux extrémités, c'est-à-dire aux membres supérieurs et inférieurs, ainsi qu'au visage.

Dans un cas de Louste et Griffiths, le premier signe est une petite croûte sur une aile du nez. Puis apparaît un érythème du *nez et des pommettes*. Un peu plus tard, c'est une rougeur accompagnée de prurit, au niveau de la *paume des deux mains*. Konrad et Panning observent au début une rougeur vive, circonscrite aux deux coudes et, une heure après, sur les faces latérales du cou. Ketron note une éruption de la face; Caussade et Drouet, des « plaques érythéma-teuses » aux jambes et aux bras.

Caractères. — Tantôt c'est une rougeur congestive, mal définie; tantôt, au contraire, c'est un érythème de caractères plus précis. Pour Covisa, il s'agit d'une éruption de petites lésions *papuleuses* qui apparaissent à la figure et au cou. Dans le cas de Konrad, ce sont des macules rouge vif, en partie confluentes. Dans le cas de Gougerot et Burnier, au contraire, on note une *éruption morbilliforme* de la face et de la partie supérieure du thorax, avec prurit.

Le plus souvent peut-être ce sont des « placards d'urticaire » (Gougerot); une « rougeur ortiée » (Pautrier); des « plaques, ortiées » (Fourcade). Ces « plaques ortiées » sont plus évoluées au centre qu'à la périphérie, d'où l'aspect marginé particulier; les éléments sont grands comme des pièces de 2 francs, reposant sur un fond d'œdème et de congestion intense » (Bezanson, Braun et Azoulay). Ces éléments cependant sont irréguliers; légèrement papuleux, ils sont doux au toucher. De taille et de forme variables, ils forment en certains en droits de très larges placards au milieu desquels on trouve des taches blanches de peau saine, « l'éruption rappelle dans sa physionomie l'exanthème d'une rougeole » (Konrad).

Dans d'autres cas, l'érythème a un aspect bien particulier. Milian a pu noter une *éruption lichénoïde*, prurigineuse, sur les avant-bras, avec des éléments moins nombreux sur le reste du corps. Dans l'observation de Pautrier, on note une éruption discrète sur le tronc, devenant plus nette les jours suivants. Sur tout le corps se développe une « dermatose rouge, très prurigineuse, cuisante, mais ne suintant pas ». Mais en même temps on peut constater « au niveau de la face dorsale des pieds, des malléoles et de la face interne des cuisses, de *petites papules blanchâtres* isolées sur un fond érythémateux ». Ces papules vont avoir tendance à s'affaïsser et à régresser; il n'y a « pas de circination nette ». Les lésions que l'auteur avait en premier lieu prises pour des « papules de lichen plan » sont plutôt du type vésiculo-œdémateux ».

Dès le début, enfin, l'érythème peut avoir des carac-

tères permettant de prévoir à quelle forme appartiendra l'érythrodermie. C'est ainsi que, dans le cas de Lortat-Jacob et Jaime, le début se fait par ses « placards érythémato-vésiculo-suintants, d'une paume de main environ, siégeant aux jambes ».

6) *Erythème généralisé.* — Il s'observe moins souvent que l'érythème localisé. Cependant, il faut bien connaître cette forme de début, le diagnostic pouvant être parfois malaisé. Gaté, Cuilleret et Tiran notent une *éruption rubéoliforme* entre les éléments de psoriasis. Dans un autre cas, c'est également une *éruption généralisée*, très prurigineuse (Gougerot, Cohen et Patte), la preuve de la nature érythrodermique de cette éruption étant apportée par la coexistence d'un gonflement marqué de la face, des avant-bras et des pieds.

Ainsi donc, lorsqu'on est en présence d'un érythème, quel qu'il soit, il faut rechercher aussi exactement que possible sa signification; localisé ou généralisé, il doit faire interrompre le traitement, à moins que l'on ne soit absolument sûr de sa nature biotropique.

b) *Prurit*

Manifestation certaine de l'intoxication aurique, le prurit est un symptôme d'alarme d'importance capitale, comme nous l'avons déjà vu. Dans ce chapitre, nous insisterons davantage sur lui, pris en tant que symptôme de début.

Il accompagne presque toujours l'érythème au début, localisé ou prédominant aux régions déjà atteintes. Mais quelquefois il précède, au contraire, l'éruption et constitue à lui seul le *premier signe en date de l'érythrodermie*.

Pour Peyri, le prurit apparaît de quatre à cinq heures après l'injection déclenchante, et l'exanthème trois heures après. Dans le cas de Saenz, le début s'est fait par de la céphalée, de la fièvre, et par un *prurit intense*. Dans un autre cas, survient un prurit assez

intense, surtout aux membres inférieurs, qui persiste malgré l'interruption du traitement. Ce n'est que cinq jours après qu'apparaissent les placards érythémateux (Lortat-Jacob et Jaime).

Caractères. — Tantôt ce sont des « sensations prurigineuses mal caractérisées » (Fourcade), tantôt de simples démangeaisons, tantôt enfin une sensation de brûlure (Konrad), de cuisson désagréable ou de picotement.

Intensité. — Il est parfois *modéré*, n'incommodant pas beaucoup les malades, ou bien, le plus souvent, *assez intense*; mais quelquefois il est tellement *violent*, tellement accentué, qu'il devient « *intolérable* », gênant considérablement les malades, leur enlevant tout repos.

Dans un cas tout à fait exceptionnel, où il s'agissait d'une forme vésiculo-œdémateuse « très suintante », il n'y eut pas de prurit (Gaté, Cuilleret et Tiran).

c) Œdème

A peu près constant, ce troisième symptôme important de la période de début peut aussi accompagner ou même précéder l'éruption et le prurit. Il apparaît également de préférence à *la face*, surtout aux *pau-pières*, et aux *extrémités*, particulièrement dans les *régions malléolaires*.

Un fait est à retenir: c'est que l'œdème ne débute pas forcément au siège des autres lésions. Ainsi, dans un cas, de l'œdème des chevilles apparaît, en même temps que des « plaques rouges » sur le reste du corps (Gougerot et Burnier). Le malade de Louste et Griffiths présente de l'œdème du bras gauche, avec érythème à la face et aux mains.

Caractères. — C'est un véritable œdème sous-cutané, une infiltration des téguments qui sont épaissis,

durs, ne se laissant pas plisser. Parfois on a le signe du godet aux membres inférieurs (Pautrier).

Intensité. — Tantôt modéré, et alors il faut le rechercher avec soin, de façon à ne pas le laisser passer inaperçu, tantôt plus marqué, évident, il peut prendre de grandes proportions dès le début et apparaître sous la forme d'un *gonflement* important, surtout au visage (Koch Franz). Dans une observation de Milian, neuf jours avant l'apparition des autres signes, « les yeux étaient très gonflés, ainsi que les paupières, tellement gonflés que, pendant deux jours, la malade fut dans l'impossibilité de voir clair ».

Quoi qu'il en soit, discret ou très apparent, c'est l'œdème qui, très tôt, va faire poser le diagnostic d'érythrodermie.

Ainsi, érythème, prurit, œdème sont les éléments essentiellement constitutifs de cet accident; nous les retrouverons à tous les stades évolutifs, avec un certain degré de modification de l'exanthème.

AUTRES SIGNES

Cependant, il existe, tout au début, d'autres signes, moins fréquents sans doute, mais qui sont néanmoins très importants, les lésions des muqueuses par exemple. Pour Bezançon, le début se fait par un « enanthème pharyngé avec retentissement ganglionnaire du cou ». Spillmann également a pu noter la présence de signes pharyngés; la gorge était « *rouge et douloureuse* ». Covisa a observé une *stomatite ulcéreuse* de la muqueuse des *lèvres*. Cette dernière localisation a été observée une autre fois, par Pardo-Castello. « Plusieurs fois, dit-il, les *lésions commencèrent* sur les *lèvres*. » Il peut y avoir encore une sensation de tension aux grands plis cutanés (Eicchorh), « une sensation d'agacement dans les gencives et une salivation intense » (Fourcade), un début de conjonctivite et une adénopathie cervicale (Schamberg et Wright, Ketron).

CHAPITRE II

Période d'état

Assez rapidement, en général de deux à cinq jours, les lésions vont se généraliser et gagner tout le corps, donnant à l'individu un *aspect caractéristique*. Un fait saillant doit retenir notre attention, c'est la *prédominance et la persistance des signes physiques* aux extrémités et au visage; « prédominance aux mains et aux pieds » (Gougerot et Weill); « les lésions prédominent nettement aux quatre membres, et plus encore à leurs extrémités, à partir du milieu de l'avant-bras et du cou-de-pied » (Gougerot et Iglésias). Nous retrouvons encore dans une observation de Gougerot, Cohen et Patte: « Les bras, pieds et mains furent le siège de lésions très intenses. » De même, Milian observe « une rougeur très accentuée du corps avec prédominance à la figure ». Caussade et Drouet ont pu noter également la « persistance marquée des lésions à la tête et aux membres supérieurs et inférieurs ».

Enfin, il existe un syndrome général souvent très accusé, mettant en évidence une atteinte profonde de l'organisme.

Nous prendrons comme type de description l'*érythrodermie œdémato-vésiculeuse*, la plus typique, sinon la plus fréquente, celle qui s'apparente le plus, au point de vue clinique, à l'*érythrodermie novarsénobenzolique*.

Cette forme est caractérisée par une *éruption généralisée* avec *œdème* et *prurit* et par l'apparition de deux nouveaux éléments importants: les *vésicules* plus ou moins *suintantes* et la *desquamation*.

1. Erythème.

Nous avons envisagé l'érythème du début, qui peut avoir des caractères différents. Il va se généraliser assez rapidement en quelques jours (de deux à cinq jours environ). A partir des plaques ou placards primitifs, l'éruption va s'étendre en « *tache d'huile* » (Lortat-Jacob, Bezançon, Gougerot). Les *éléments* vont confluer les uns vers les autres, gagner en étendue, envahissant de proche en proche ce qui reste de peau saine, n'en respectant aucune partie. En même temps ils prennent rapidement une teinte de plus en plus foncée, rouge vif.

On a alors le tableau d'une rougeur intense, généralisée, diffuse, scarlatineuse, ne laissant apercevoir « aucun îlot de peau saine » (Eicchorn), recouvrant le malade de la tête aux pieds, mais plus marquée à la face et aux extrémités. Cette rougeur « très vive » (Eicchorn), « très accentuée » (Milian), foncée, peut avoir par endroits une teinte *violacée*. Ainsi, Lortat-Jacob et Jaime notent des « *reflets violacés* » au niveau des flancs; de même, Bruhns: « Le pourtour des lésions est gonflé, *rouge violacé*. » Parfois, cet érythème peut être « brunâtre, pourpré, ecchymotique » (Sabrazès), ou même comporter « quelques points de purpura » (Gougerot).

2. Vésicules.

Les téguments sont couverts de vésicules, donnant une impression de grande fragilité cutanée. « La peau est criblée de vésicules. » (Gougerot et Iglésias.) Elles semblent apparaître aux endroits atteints les premiers. Ce sont d'abord de « petites efflorescences nombreuses, qui, dans les jours suivants, laissent apparaître à leur centre des vésicules claires » (Konrad et Panning). Parfois, on observe la « formation de bulles volumineuses », de véritables « phlyctènes » (Gougerot). Gaté note également « des cloques énormes, distendues de liquide clair », Mais, en général,

ce sont des vésicules plus petites, qui peuvent prendre alors le type eczématiforme (Saenz). Dans quelques cas, la peau peut avoir un « *aspect dyshydrosique* » (Pautrier), et l'on peut obtenir au grattage de « *l'exosérose* ».

La peau, ainsi fragilisée, va devenir le siège de petites érosions, surtout aux endroits où elle est exposée. Eicchorn observe de « petites fissures linéaires » au niveau des plis de flexion et derrière l'oreille; de même Milian, une « érosion à l'ombilic et au pli du coude ». Les vésicules vont s'ouvrir bientôt pour faire place à un *suintement* plus ou moins abondant, mais qui sera prononcé aux *grands plis de flexion*. On trouve donc principalement des zones exsudatives aux aisselles, aux plis du coude, aux poignets, aux aînes, aux creux poplités (Caussade, Covisa), mais aussi sur tout le corps, aux mains, à la face.

Konrad rapporte que, dans la chambre de sa malade, régnait une « odeur rappelant celle du pemphigus végétant ». Nous n'avons pas retrouvé d'autres observations signalant cette particularité.

Enfin, dans le cas de Milian, il n'y a que quelques vésicules sèches, avec un début de desquamation.

3. Œdème.

Progressivement, l'œdème du début s'est généralisé et complète le tableau clinique si caractéristique. La *face* est gonflée, les paupières tuméfiées, quelquefois d'une manière considérable. L'œdème a envahi le pavillon des oreilles (Pautrier), et même, dans un cas, les conduits auditifs externes (Eicchorn), occasionnant une surdité par obstruction et non une surdité centrale.

Aux *extrémités*, aux mains, aux pieds, ce gonflement est très apparent, déformant les doigts et les orteils qui sont très boudinés. Le malade a une certaine gêne dans ses mouvements, se plaint d'une tension des téguments et accuse une difficulté à fermer le poing (Caussade). Par ailleurs, la peau est également œdé-

matiée, parfois « douloureuse au palper » (Konrad). Aux plis de flexion, les stries sont plus prononcées (Caussade).

Cet œdème peut envahir les organes génitaux (Lortat-Jacob) et même les muqueuses, comme nous le verrons plus loin.

4. *Desquamation.*

Bientôt les lésions se couvrent de squames qui, avec les vésicules rompues et le suintement, vont donner un aspect repoussant. Les squames sont d'abord fines, adhérentes, puis il se produit un soulèvement de l'épiderme, de véritables « craquelures » superficielles, et une *desquamation intense* apparaît. « Le front et le visage sont farineux »; au cuir chevelu, il existe une véritable « carapace croûteuse » (Caussade). Les jours suivants, on observe par endroit de larges surfaces squameuses, à *grands lambeaux*, en « copeaux » (Gaté), à grandes squames *foliacées*, qu'on retrouve principalement au visage, aux plis de flexion, aux membres. Cette desquamation abondante est à son maximum dans les régions palmaires et plantaires, d'où il se détache des « lambeaux en forme de doigts de gant » (Covisa), comme dans une scarlatine, mettant à nu une peau « rouge, luisante, suintante » (Pautrier). Parfois, sur le reste du corps, les lamelles sont plus petites, furfuracées même.

Cette desquamation est de *longue durée* (Jaeger). Et, petit à petit, les lambeaux deviennent de plus en plus fins et disparaissent complètement au bout de plusieurs semaines.

5. *Prurit.*

Eruption, œdème et desquamation s'accompagnent d'un prurit intense, tenace, qui finit par rendre la situation du malade intenable. C'est même le signe qui mettra le plus de temps à disparaître.

6. Muqueuses.

Dans de nombreux cas, les lésions envahissent les muqueuses (cas de Jausion). Les conjonctives sont souvent *rouges*, « injectées » (Eicchorn), « très congestionnées » (Gougerot et Iglésias). Dans le cas de Konrad, il s'agit d'une véritable suppuration. Dans un autre cas, c'est une complication grave, avec kératite ulcéreuse sévère, et qui aboutit à une cécité complète (Ketron); mais c'est là un exemple unique.

Dans le cas d'Eicchorn, la muqueuse nasale est tuméfiée, entravant la respiration; l'arrière-gorge est également tuméfiée. Dans un autre cas, l'œdème des muqueuses est important (Bruhns): œdème de la lèvre supérieure avec de nombreuses croûtes hémorragiques, assez épaisses; face interne de la joue, voile et amygdales avec gêne à la déglutition. La respiration est bruyante et sifflante, à l'inspiration et à l'expiration, « ce qui est dû probablement à une difficulté de la pénétration de l'air au niveau du larynx, et peut-être de la trachée ».

Dans le cas de Konrad, la muqueuse buccale est « assez rouge et érodée », tandis que la malade se plaint de temps en temps de *troubles du goût*. Parfois il existe même une véritable stomatite (Ketron, Koch, Fourcade, Jausion, Covisa); nous l'étudierons dans un chapitre à part.

Enfin, Lortat-Jacob et Jaime rapportent la coexistence d'une « plaque pigmentée grise » à la face interne de la muqueuse jugale gauche, dont nous reparlerons à propos des pigmentations si spéciales dues aux sels d'or.

7. Examen des autres organes.

En général, il est négatif, sauf s'il existe une affection intercurrente, telle que bronchite (Pautrier), eschare sacrée (Konrad), etc...

8. *Etat général.*

Habituellement, il est assez atteint, surtout dans les formes accentuées. Les malades accusent un certain degré de fatigue, d'abattement, de *prostration*, une température élevée.

a) *La fièvre* s'élève progressivement pour atteindre en cinq ou six jours 38°5, 39° et quelquefois 40°. Pendant de nombreux jours, la température reste cantonnée aux environs de ces chiffres avec de courtes rémissions matutinales; persistant pendant presque toute la durée de l'érythrodermie, elle reviendra à la normale, très lentement et progressivement.

Dans le cas de Konrad, la température prendra à un moment le « type de fièvre ondulante, avec montée et descente en marches d'escalier, le maximum atteignant 39°-39°9 et l'intervalle étant de huit à dix jours ». Mais, d'une façon générale, elle présente le type continu, avec de faibles oscillations.

b) *Le pouls* est rapide, en rapport avec la température et ne présente aucun caractère particulier.

c) *Les urines* sont peu abondantes, « environ 600 cc., malgré l'absorption de 2 litres de tisanes diurétiques » (Pautrier); parfois moins (300 cc.: Gaté). Dans les formes particulièrement graves, il peut même y avoir anurie (Bruhns, Stein).

Dans un grand nombre d'observations, les auteurs ne signalent *pas d'albuminurie*. C'est ainsi que, dans le cas mortel rapporté par Jausion, il n'y eut jamais d'albumine dans les urines. Cependant, Jeanselme et Burnier ont noté une *albuminurie légère*, ainsi que Gaté et Stein. Dans le cas de Saenz et celui de Schumann, il y avait même 2 gr. d'albumine par litre.

Parmi d'autres signes urinaires, on a pu noter une augmentation des urates (Gaté), de l'urobilinogène (Konrad), la présence de globules rouges (Saenz), des cylindres granuleux et hyalins (Bruhns).

Très rarement, enfin, on a observé de la diarrhée (O'Donovan).

d) *Examen du sang.* — Lebeuf, Mollard et Pavie ont noté au cours des érythrodermies (comme, d'ailleurs, au cours des autres manifestations de l'intolérance idiosyncrasique ou acquise) une modification du taux des éosinophiles, qui serait porté à 15 ou 20 %. Mais, d'après ces auteurs, ce fait n'a rien de spécifique; « l'éosinophilie est un fait bien connu au cours des dermatoses ainsi qu'au cours de certaines intoxications (mercure, antipyrine, iodures) ». D'autre part, il existe une augmentation légère, à peu près constante dans les « formes qui bénéficient du traitement ». Ce n'est seulement que dans les cas d'intoxication ou d'intolérance qu'il y a un taux élevé considérable.

Pour les auteurs allemands, il y aurait également une élévation du taux des éosinophiles, qui précéderait même les manifestations cliniques,

Lacapère note: 1° l'abaissement du taux des lymphocytes, 6 %, 3 % et même leur disparition complète; 2° l'augmentation du nombre des formes de transition, 5 à 7 %; 3° l'apparition de myélocytes et de mastzellen.

Dans les accidents par saturation, on trouverait une augmentation du nombre des globules blancs à 20.000 et une polynucléose à 80-85 %, modification bien différente de celle des accidents de l'intolérance (Mollard, Lebeuf et Pavie).

L'augmentation des neutrophiles ne serait pas constante pour Lacapère.

Dans les observations d'érythrodermies auriques que nous avons pu étudier, relativement peu de modifications hémoleucocytaires sont signalées. Konrad note une augmentation des polynucléaires aux dépens des lymphocytes. Bruhns trouve 4.460.000 globules rouges et 7.650 globules blancs, 65 % d'hémoglobine. La formule révèle 77 % de polynucléaires, 20 % de

lymphocytes, 1 *éosinophile* et 2 grands mononucléaires. Par contre, Lortat-Jacob et Jaime signalent une éosinophilie à 18 %, et 15 % un peu plus tard.

Nous verrons l'interprétation qu'on peut donner à ces variations et l'intérêt qu'on peut avoir à les rechercher.

D'autre part, Throne, Kingsbury et Myers attirent notre attention sur la modification du taux du sucre et des chlorures dans le sang. Une augmentation de la glycémie et un abaissement du chiffre des chlorures seraient une « preuve absolue de rétention d'un métal lourd », tel que l'or, le mercure ou le bismuth. Dans un cas qu'ils rapportent, où il s'agissait d'une stomatite avec une éruption qui devint très inflammatoire, la peau étant « extrêmement œdématisée », l'analyse chimique du sang montra tout d'abord un chiffre de glucose à 104,6 mmgr. et des chlorures à 412,1 mmgr. Quelques mois plus tard, peu de temps après l'accident, glucose: 92 mmgr. et chlorures: 380 mmgr. Aussi, pour ces auteurs, chaque cure doit-elle être précédée d'un examen du sang, et une glycémie élevée, les *chlorures* et *l'urée diminués* sont-ils des contre-indications formelles.

Dans le cas rapporté par Jeager, Kohl et Brunotte, il y avait lymphopénie et *disparition complète des plaquettes*.

CHAPITRE III

Evolution

1. Vers la guérison.

L'érythrodermie, habituellement, évolue lentement vers la guérison (Peyri, Cl. Simon, etc.). Petit à petit les signes si caractéristiques de la période d'état s'atténuent et régressent complètement. La guérison est définitive au bout de plusieurs semaines.

La fièvre baisse graduellement et pendant toute la durée du processus il persiste un état subfébrile. Il est des cas où la chute de la température se fait plus tôt, en lysis (Koch), tandis que les lésions cutanées continuent d'évoluer. Les urines augmentent de volume, atteignent lentement un litre et plus, pour revenir enfin à une diurèse normale. S'il y avait de l'albuminurie, celle-ci disparaît également.

La rougeur diminue d'intensité, pâlit; l'œdème fond lentement, le prurit devient moins intense; « les parties vésiculeuses se couvrent de croûtes » (Fourcade), et le suintement se tarit; la desquamation qui à un moment donné se faisait par grandes lamelles, se fait moins intense, les squames devenant de plus en plus fines. Le malade fait « peau neuve » et au niveau des régions palmaires et plantaires apparaît un épiderme fragile, rosé, humide.

Mais les téguments, qui pendant longtemps étaient recouverts d'excoriations plus ou moins profondes, peuvent être le siège de suppurations qui retardent l'évolution de l'auride. Enfin, il y a souvent des *séquelles*, sur lesquelles nous aurons à revenir.

Un des caractères de l'érythrodermie est sa *longue*

durée. Elle mettra des semaines, parfois des mois, à évoluer: six à sept mois (Schaumann); trois mois et demi (O'Donovan); deux mois et demi (Caussade et Drouet). Dans les formes d'intensité moyenne, la durée est de trois à cinq semaines environ. Dans un cas, l'évolution, favorable, s'est faite en une semaine (Lortat-Jacob et Jaime). Souvent, d'ailleurs, la guérison est hâtée par un traitement approprié, par l'auto-hémothérapie notamment (Gougerot). Mais, en général, le retour à la normale, en dehors de toute complication, est très lent, et c'est là un bon élément de diagnostic.

2. Vers la terminaison fatale.

Malheureusement, l'érythrodermie aurique s'est terminée tragiquement dans des cas assez nombreux. Jausion rapporte avoir observé une érythrodermie généralisée, vésiculo-œdémateuse, exfoliante ensuite, avec extension des lésions aux muqueuses, qui aboutit à la mort en dix jours, sans qu'il y ait eu de l'albuminurie. Dans le cas de *Panning et Konrad*, l'état de déchéance de l'organisme est à son maximum, et la mort survient dans un état de somnolence voisin du coma. Le cas rapporté par Bruhns a également une terminaison fatale, mais très rapide, la mort étant survenue quarante-quatre heures après l'unique injection d'un milligramme de Krysolgan. Le tableau clinique est sombre. Les lésions sont de plus en plus rouges, prenant une teinte bleue et hémorragique; les œdèmes augmentent, s'étendant aux muqueuses, rendant la respiration de plus en plus difficile. Il existe une hyperthermie entre 40° et 40°7, avec un *pouls petit, ralenti*, irrégulier. Bientôt il y a de l'anurie; le cathétérisme n'a ramené que quelques gouttes d'urines épaisses et troubles, dans lesquelles on trouve des *cylindres granuleux et hyalins*, ainsi que des globules rouges.

O'Donovan vit une dermatite exfoliatrice, avec diarrhée et incontinence, qui se termina par la mort au bout de deux semaines. *Schamberg et Wright* ob-

servent une éruption inflammatoire qui aboutit à la mort au bout de trente-sept jours. *Clarke* relate le cas d'un tuberculeux qui, traité par la sanocrysine, présenta une dermatite exfoliatrice sévère et mourut. *Erwin Zeisler*, de Chicago, voit une éruption bulleuse généralisée, envahissant les muqueuses, qui, en trois jours, évolua vers la mort. Dans le cas de *Stein*, il y a un « exanthème sévère » avec hyperthermie, albuminurie et anurie. La mort survient en dix jours. *Driver* et *Weller* rapportent une observation, dans laquelle on note un érythème généralisé avec prurit, qui s'accompagne d'hémorragies, d'ictère, de prostration, de fièvre et malaise et qui se termine par la mort au bout de seize jours. Enfin, *Morland et Zimmerli* signalent une éruption érythémateuse eczématiforme, suintante, généralisée, avec fièvre élevée qui aboutit à la mort, une semaine après. Il faut aussi signaler le cas d'*Eicchorn* qui se compliqua d'œdème aigu du poumon.

Ainsi donc, le bilan est sombre, mais on peut se demander si la mort est bien due à une intoxication par l'or ou bien si elle est provoquée par une complication surajoutée.

CHAPITRE IV

Complications

La mort peut être due à une *infection générale*, tel le cas de Konrad, où il existait une escarre au talon et au sacrum. L'escarre sacrée était devenue très étendue et aurait été le point de départ d'une *septico-pyohémie* mortelle. Mais l'auteur pense que *cette extension est due uniquement à l'or*. Parfois il peut y avoir une *complication locale*: une colite ulcéreuse et hémorragique, avec broncho-pneumonie (O'Donovan); une aggravation des lésions lupiques, en même temps qu'apparaissent une éruption inflammatoire et des ulcérations linéaires d'aspect tuberculeux (Schamberg et Wright); un envahissement des lésions aux muqueuses (Zeisler, Jausion). Dans le cas de Morland et Zimmerli, l'accident semble avoir hâté simplement le dénouement. Il s'agissait d'une pneumonie caséuse avec fièvre très élevée qui s'était améliorée à la suite des premières injections d'or, et qui semble avoir été réveillée par la réaction. L'érythrodermie rapportée par Eichhorn s'est compliquée d'*œdème aigu du poumon* avec température à 40°4, agitation, délire, dyspnée intense, cyanose de la face, angoisse extrême et une expectoration mousseuse abondante, rosée.

Il faut signaler également les cas qui semblent s'être terminés par un syndrome de néphrite aiguë, albuminurie et anurie (Stein); albuminurie, cylindrurie, hématurie microscopique et anurie (Bruhns).

Enfin, la mort peut survenir dans un tableau d'intoxication suraiguë, tel le cas de Driver et Weller, où, à côté d'un exanthème généralisé, il y avait des « douleurs abdominales et musculaires, des hémorra-

gies, de l'ictère, de la prostration, des signes de néphrite, des troubles mentaux avec surdité », tous signes rendant probable de *diagnostic d'atrophie jaune aiguë du foie*, due à l'intoxication par l'or.

D'autres cas, accompagnés de signes d'intoxication intense, se sont terminés par la guérison. Howard Fox rapporte une observation dans laquelle une dermatite exfoliante généralisée, avec hyperthermie, se compliqua de purpura, hémoptysies et finalement coma. Le malade guérit, mais, un mois plus tard, se plaignit de « cécité de l'œil droit, avec strabisme externe de ce côté ». Dans le cas de Jaeger, Kohl et Brunotte, également, l'évolution fut favorable, malgré la coexistence d'hémorragies très abondantes, métrorragies profuses, purpura, gingivorragies, hématémèses ». Ces derniers exemples sembleraient prouver l'action particulièrement nocive de l'or sur les capillaires (Stuhl).

Signalons enfin, parmi d'autres complications, une « kératite ulcéreuse violente » qui aboutit à une cécité complète (Ketron); un ictère toxique (Bezançon), et les multiples petits abcès cutanés, furoncles, impétigo, comme il en existe d'ailleurs après une érythrodermie arsenicale.

CHAPITRE V

Pronostic

Pour porter un pronostic, on se basera *sur l'intensité des signes généraux*: fièvre, prostration, abattement; sur la *quantité des urines* et surtout sur la présence ou l'absence de *complications*, néphrite, hémorragies, infection générale, etc...

Il est probable qu'une érythrodermie avec fièvre modérée, sans complication, même avec des signes physiques assez intenses, se terminera favorablement, surtout si elle est traitée convenablement et précocement.

CHAPITRE VI

Formes cliniques

Nous venons d'étudier un type clinique bien défini, l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse. Mais il faut savoir qu'à côté de celle-ci, il existe de nombreuses formes de diagnostic plus ou moins facile. Parfois la difficulté de les reconnaître est d'autant plus grande, qu'il existe parmi les érythèmes tardifs, toxiques, tous les intermédiaires entre le simple prurit, les éruptions urticariennes, les eczémas auriques et les érythrodermies (Gougerot). Mais il est indispensable de connaître les anomalies de ces dernières, pour savoir interrompre à temps une cure qui peut devenir très dangereuse.

I. — *Formes d'après le caractère de l'éruption.*

1. *Forme vésiculo-œdémateuse.* — C'est celle que nous avons envisagée et qui s'accompagne d'érythème avec vésicules et suintement, d'œdème, de desquamation.

2. *Forme érythémato-squameuse.* — C'est la deuxième grande forme de l'érythrodermie aurique. Cliniquement, elle débute de la même façon que la forme précédente, et elle est caractérisée à la période d'état par un *érythème généralisé prurigineux*, vif, foncé, diffus, par endroits légèrement papuleux, et s'accompagnant d'une *desquamation à larges lambeaux*, telle que nous l'avons décrite. Il y a un signe négatif important: l'absence de vésicules et de suintement. D'ailleurs, nous retrouvons les autres symptômes, l'œdème, peut-être à un degré moindre, la tem-

pérature élevée à 38°5, 39°, la prostration, l'oligurie, avec parfois albuminurie (Bezançon). L'évolution est également lente, cinq, six semaines et plus, et ce sera un bon élément de diagnostic. Progressivement les symptômes reviennent à la normale, avec quelquefois une véritable crise urinaire. Enfin, quelquefois, cette forme peut être associée à d'autres manifestations toxiques de l'or, telles que stomatite, par exemple.

Nous retrouvons également la prédominance des lésions aux extrémités, avec une « face bouffie, yeux mi-clos, conjonctives injectées avec larmoiement » (Bezançon).

Cette forme est fréquente (Louste et Griffiths, Gougerot et Burnier, Lebeuf-Pétouraud et Mollard, Spillmann, Schaumann et Heden, Nicolas, etc...). Il semble que ces formes érythémato-squameuses sèches ne soient pas très graves (Nicolas), en tout cas, moins graves que les vésiculo-œdémateuses.

Dans les cas atténués, le diagnostic peut être difficile avec une scarlatine biotropique, surtout si le début a été brusque comme dans l'observation de Spillmann. Il y avait une température à 40°, une éruption généralisée, de l'œdème palpébral, une desquamation en grands lambeaux, une *gorge rouge*. « C'était en réalité un très beau cas d'érythrodermie scarlatini-forme consécutif aux injections de sels d'or. »

Il faudra donc se baser, au point de vue du diagnostic, sur la présence d'*œdèmes*, qu'il faut rechercher avec soin, sur *le prurit* et sur la desquamation, *véritable exfoliation*, qui est si caractéristique. Accessoirement, on se basera sur la durée de l'évolution. Ce qu'il faut retenir, c'est que *très souvent* la vésiculation ne se fait pas, et la forme érythémato-squameuse se trouve ainsi réalisée.

3. *Forme vésiculo-bulleuse*. — Les vésicules peuvent prendre de grandes proportions et prédominer dans le tableau clinique. Ce sont des « cloques énormes », des bulles volumineuses (Gaté, Gougerot), de véritables

phlyctènes. D'autres auteurs ont observé ces formes (Béchet, Ketron, Erwin, Bruhns).

4. *Forme eczémateuse.* — Les lésions érythrodermiques peuvent présenter par endroits une grande ressemblance clinique avec les eczémas auriques (Gougerot et Iglésias, Saenz, Morland et Zimmerli). Le diagnostic est assez difficile dans les formes localisées.

5. *Forme érythémato-œdémateuse.* — D'une façon générale, les érythrodermies sont très œdémateuses. Mais il est des cas où, à côté des autres symptômes, il existe un *œdème considérable*, « presque éléphantiasique » (Konrad). Dans le cas rapporté par cet auteur, l'œdème est apparu *brusquement* aux mains, aux bras, au cou et au visage, aux deux jambes. « La circonférence des mains et des avant-bras est doublée, l'œdème du visage est tellement marqué que la malade n'est pas reconnue par les personnes de son entourage. » L'œdème des paupières est également accentué, à tel point qu'elle ne peut voir qu'avec difficulté. Cet œdème est découvert aux autres endroits par *le godet*. Il n'y avait pas de cause rénale.

Throne, Kingsbury et Myers signalent qu'un de leurs malades eut une éruption très inflammatoire avec fièvre, stomatite et gingivite et que la peau était *extrêmement œdématiée*.

6. *Formes dans lesquelles l'éruption présente un aspect particulier.* — Dans ce groupe nous voulons faire rentrer des éruptions atypiques, mais qui doivent être rattachées aux érythrodermies. Ainsi, dans le cas de Peyri, il s'agissait de « petites taches rouges centrées d'une vésicule minuscule, lésions assez semblables aux éléments de la miliaire rouge ». L'exanthème mit vingt jours à évoluer. D'autre part, dans l'observation rapportée dans la thèse de Fourcade, l'éruption est *différente suivant certains endroits du corps*. Quelques jours après le début des lésions aux paumes des mains, on trouvait à l'examen: « sur le

visage: plaques d'*érythème simple* sur le front, œdème congestif marqué au niveau de l'angle interne de l'œil gauche, avec réaction exsudative des téguments;

« Sur la poitrine: *piqueté morbilliforme* diffus (érythématose légèrement papuleuse);

« Sur l'abdomen: *éléments miliaires* nombreux, certains évoluant vers la vésico-pustulation;

« Sur les membres: *éruption miliaire* qui s'étend de façon assez régulière, envahissant les avant-bras, les cuisses et les jambes.

« On note la présence de deux larges *placards érythémato-squameux*, l'un occupant la plus grande partie de la face antérieure du bras gauche, l'autre la face antérieure de la cuisse droite. Sur les fesses, il y a des éléments miliaires non coalescents.

« Les paumes des mains et les plantes des pieds présentent une réaction kératosique totale. »

Par ailleurs, il y a une stomatite, une température élevée, du prurit, de l'œdème et des troubles fonctionnels et généraux marqués.

7. — Louste et Griffiths rapportent une forme caractérisée par *l'absence de phénomènes généraux*; Gaté, Cuilleret et Tiran, une *forme sans prurit*.

II. — *Formes d'après l'évolution*

1. *Formes à début anormal.* — a) *Apparition précoce.* — Nous avons vu, dans le chapitre des généralités, que les érythrodermies pouvaient survenir de façon précoce, ou bien après une dose faible. Ces cas ne sont pas rares; aussi, faut-il se garder de rejeter le diagnostic d'érythrodermie si le début de l'accident se fait vers le huitième ou le dixième jour.

b) *Début brusque.* — Ces formes ont été déjà étudiées; les signes d'alarme, le prurit, par exemple, peuvent faire complètement défaut, et les signes généraux, souvent accentués, avec température élevée et malaise, apparaissent de façon soudaine en même

temps que les **premiers** signes physiques. Ces formes sont très importantes à **connaître**, car elles peuvent induire en erreur et passer pour des **accidents** biotropiques. La poursuite de la cure ne ferait qu'**aggraver** les phénomènes toxiques.

c) *Début se faisant en deux temps ou d'une manière successive.* — Il ne faut pas croire que l'érythrodermie s'installe toujours d'une manière progressive ou soudaine. Assez souvent, le début se fait en deux ou plusieurs temps. Cette particularité est parfois réalisée par la continuation des piqûres, malgré la constatation de lésions initiales, d'un placard érythémateux, par exemple. On a très nettement l'impression que les choses eussent pu s'en tenir là et qu'une nouvelle injection de sels d'or n'a fait que précipiter les événements.

Ainsi, dans le cas rapporté par Lebeuf, Pétouraud et Mollard, le soir d'une sixième injection, brusquement la température montre à 40°, avec frissons. On arrête le traitement. Le lendemain la température revient à la normale; deux ou trois jours après survient une « réaction érythémateuse confluyente particulièrement marquée à la paume des mains et à la plante des pieds », avec prurit violent, et, au moment de l'éclosion de l'éruption, la température remonte à 39°.

Un autre cas probant est celui signalé par Caussade et Drouet. Deux jours après une troisième injection, des plaques érythémateuses avec prurit apparaissent aux jambes et aux bras. On interrompt le traitement. Cette réaction dure une semaine et régresse complètement. Le traitement est repris et bientôt, le soir même d'une cinquième injection, la malade ressent des signes généraux intenses, avec frissons, vomissements et fièvre. Deux jours après, un érythème généralisé avec prurit et desquamation survient.

De même, Gaté, Cuilleret et Tiran constatent l'apparition d'une éruption rubéoliforme. Brusquement, le lendemain, des signes généraux apparaissent, avec frissons violents et claquements de dents, à tel point

que les auteurs pensent à une « grippe ». Vingt-quatre heures après, l'éruption est complètement différente, érythrodermique, « très suintante ».

Konrad et Panning observent de la rougeur aux deux coudes et au cou, avec prurit très violent. Les jours suivants, l'érythème s'étend peu sur les régions voisines, pour gagner peu après, d'un seul coup, le corps tout entier, et réaliser « le tableau d'une érythrodermie diffuse ».

Une observation démonstrative est celle publiée par Gougerot et Boucher. L'érythème apparaît brusquement dans les « régions exposées à la lumière » (coups de soleil antérieurs). Huit jours après la première, une autre éruption apparaît aux deux cuisses (prurit et érythème), qui se généralise à la moitié inférieure du corps, au siège d'anciennes éruptions médicamenteuses.

Dans l'observation de Louste et Griffiths, on doit noter « l'apparition successive des accidents cutanés ». A la cinquième injection d'Allochrysine, apparaît une petite croûte au niveau de l'aile du nez. Il n'y a à ce moment ni prurit, ni signes généraux. Le lendemain, on constate un érythème sur les pommettes et le nez; le troisième jour, une rougeur avec prurit, au niveau de la paume des deux mains; le cinquième jour enfin de la rougeur et de l'œdème apparaissent au bras gauche. Devant ce tableau alarmant, on arrête le traitement (en effet, deux injections de 0 gr. 20 d'allochrysine avaient été faites depuis le début de l'accident), mais l'érythrodermie se généralise rapidement.

Ces faits vont avoir une importance capitale au point de vue pathogénique, et nous renseigner sur la nature des accidents érythrodermiques. L'organisme semble se sensibiliser de plus en plus et faire la preuve de la théorie anaphylactique, défendue par de nombreux auteurs.

2. *Evolution par poussées.* — Habituellement, l'érythrodermie, une fois généralisée, va avoir tendance à s'atténuer progressivement, à régresser très lentement.

Il existe, par contre, des formes dans lesquelles se font des poussées évolutives. Ainsi, dans le cas de Konrad et Panning, dix jours après l'apparition de la « rougeur inflammatoire généralisée » avec vésicules, alors qu'elle était presque éteinte, *brusquement* apparut un œdème considérable aux mains, aux bras, au cou, au visage et aux jambes. L'état général s'aggrave, la température remonte au-dessus de 38° et prend le type de *fièvre ondulante* avec montée et descente en marche d'escalier, le maximum atteignant 39°-39°9 et l'intervalle étant de huit à dix jours ». En même temps l'exsudation prend de grandes proportions. Puis l'œdème régresse et la desquamation commence, en grosses lamelles.

Dans le cas de Pautrier, l'érythématose se généralise à tout le corps, sauf à la face, respectant des placards de peau qui correspondent exactement aux anciens placards de psoriasis, et qui « se caractérisent par la netteté de leur bord ». Puis « l'érythème a une tendance à diminuer », en même temps qu'apparaît un début de desquamation. Quelques jours après, la face présente une rougeur généralisée, avec œdème. « L'érythème du cou a beaucoup augmenté et desquame fortement. Les placards de peau intacts qu'on retrouvait les jours précédents ont partiellement disparu. » Petit à petit l'œdème est de plus en plus marqué. Enfin l'amélioration commence, les « téguments vont mieux », lorsqu'un jour ceux-ci apparaissent « *de nouveau plus rouges* » au niveau de la face et des membres inférieurs et ils suintent de nouveau ». L'amélioration se fait ensuite, progressive, plus définitive.

Jaeger signale également qu'une dermatite suintante généralisée eut une évolution par poussées.

3. *Formes à évolution suraiguë.* — Cas rapporté par Bruhns, où la mort se produisit au bout de quarante-quatre heures, dans un tableau d'intoxication grave. Dans le cas d'Erwin, la mort survient rapidement au bout de trois jours.

4. *Forme récidivante.* — Il ne nous semble pas que des *récidives spontanées* aient été signalées. Cependant, un cas de récidive provoquée par la reprise de la chrysothérapie a été rapporté par Sabrazès. Une femme présente un érythème « pourpré » avec desquamation en grand slambeaux et réaction ganglionnaire. Quelques mois après la guérison, on reprend le traitement par des injections intramusculaires de thiotropanol. Une érythrodermie apparaît rapidement avec fièvre.

III. — *Formes d'après l'intensité des symptômes.*

Nous avons décrit une forme d'intensité moyenne, mais il peut exister des formes bénignes ou atténuées et des formes graves.

1. *Formes bénignes.* — Les lésions cutanées sont peu accentuées et, spontanément ou sous l'influence du traitement, évoluent assez rapidement vers la guérison. L'évolution « favorable » se fait « en une semaine » (Lortat-Jacob et Jaime). Les formes érythémato-squameuses sont peut-être plus bénignes que les autres, de même que les formes localisées. On doit citer le cas de Louste et Griffiths, où l'on n'observe pas de signes généraux. Enfin, Gougerot et Sarazin ont publié l'observation d'une forme *très atténuée*. Il s'agit d'une « toxicodermie aurique minima » qui ne s'est caractérisée que par une « simple desquamation des pieds et des mains, sans érythème visible ». Cl. Simon rapporte également un cas qui guérit spontanément en quelques jours.

2. *Formes graves.* — Ce sont les formes dans lesquelles les lésions ou les signes généraux prennent une intensité telle que le pronostic est excessivement réservé, surtout lorsqu'il existe une association avec d'autres réactions toxiques, telles, par exemple, une stomatite, un syndrome hémorragique, etc... Une complication : broncho-pneumonie, abcès, escarre, etc..., peut également aggraver singulièrement le tableau

clinique et se terminer quelquefois, comme nous l'avons vu, par la mort.

IV. — *Formes associées.*

L'érythrodermie peut s'associer à d'autres manifestations de l'intoxication aurique, à des lésions des muqueuses, par exemple.

1. *Stomatite.* — La constatation de la stomatite aurique n'est pas la règle dans l'érythrodermie. Cependant, ces deux accidents sont assez souvent associés (Koch, Stein, Ketron, Jausion, Bertier et Bocquillon, etc.). Il s'agit de lésions bien particulières, ulcéreuses, qui vont évoluer vers un type différent, leucokératosique. Voici comment Covisa décrit cette stomatite dans un cas accompagné d'une érythro-kératodermie : « éruption vésiculeuse du type herpès, d'abord discrète à la muqueuse des lèvres, des joues et du pharynx, ensuite confluyente et formant par coalescence et rupture des vésicules de *grandes plaques diphtéroïdes* qui prennent l'aspect d'une stomatite ulcéro-membraneuse accompagnée de grandes difficultés fonctionnelles ». Pour Nicolas également, c'est une « *stomatite érythémateuse diffuse* » avec de *petites ulcérations* punctiformes et cratériformes et aspect blanc, tomenteux de la muqueuse dans l'intervalle des ulcérations ». De plus, « ces stomatites étaient *diffuses*, occupant toute la surface de la muqueuse buccale et linguale. Elles étaient, de plus, *extrêmement douloureuses*, entraînant une grande difficulté et même parfois une impossibilité pour la malade de s'alimenter ». Dans le cas de Jausion et dans celui de Bertier et Bocquillon, c'était également une « *stomatite ulcéreuse* ». Dans l'observation de Fourcade, on note également des formations *ulcéreuses* sur les lèvres, « un enduit *crémeux leucodermique* recouvre les piliers du voile du palais et la face interne des joues. La langue est touchée sur ses parties latérales. On note une *ulcération amygdalo-*

pharyngée recouverte d'un enduit crémeux *blanchâtre* ». Joergen-Schaumann note la présence sur le palais d'une « dizaine de *taches diphtéroïdes*, d'un blanc grisâtre, de la grandeur d'une tête d'épingle à celle d'un pois et entourées d'une zone rouge vif ».

Diffuse, ulcéreuse, cette stomatite peut être donc, en plus, blanchâtre, « comme quand on a bu du lait » (Wurtzen), d'une manière très spéciale.

Elle pourrait rappeler celle du mercure ou du bismuth. « En réalité, dit Gaté, elle n'a ni les mêmes localisations, ni le même aspect: elle est *lichénoïde* et *épithéliale*. A l'érosion superficielle n'entamant pas la muqueuse, s'ajoutent des lésions blanchâtres, *appelant le lichen plan buccal*. » Pour Gougerot et P. Blum, il s'agirait bien le plus souvent d'un *véritable lichen*, et voici comment ils interprètent les données cliniques: Il y a une première phase de stomatite aurique; une deuxième phase, où coexistent une stomatite aurique et un lichen atypique; une troisième phase, où le lichen plan cutané et muqueux augmente, tandis que la stomatite aurique guérit, si bien que seul reste le lichen plan.

Ces auteurs rapportent une observation où il existe une « stomatite aurique toxique érythémateuse, érosive et purpurique, avec ébauche de lichen plan à la face interne de la joue droite, placard rouge foncé avec œdème; à la face interne de la joue gauche, placard rouge vif, œdémateux, avec capillaires dilatés et rompus, d'où piqueté purpurique.

« Puis le lichen a rétrocedé rapidement, les lésions toxiques auriques continuent à la bouche, augmentant à la peau, prurit, œdème. Enfin, les lésions muqueuses toxiques disparaissent, les lésions cutanées de toxicodermie aurique desquament et peu à peu guérissent, mais le lichen buccal reste seul. » Et ils ajoutent: « L'aspect érythémateux et érosif de la muqueuse buccale, la tendance congestive allant jusqu'au purpura, l'aspect inflammatoire et l'œdème, la salivation et la douleur irradiée à l'oreille prouvent le caractère toxique de cette stomatite. » De plus, ils notent « la

coexistence de prurit, puis d'érythème des extrémités, enfin de desquamation scarlatineuse, preuve d'érythrodermie aurique bénigne ».

La stomatite aurique évolue donc en « sens inverse » du lichen, et il arrivera à un stade où la muqueuse buccale épaissie présente un « aspect bigarré, taché de zones rouges et de zones blanches entremêlées » (Lebeuf et Mollard).

Habituellement, dans les érythrodermies avec stomatite, il n'y a pas de lichen buccal ultérieur. Les lésions de la bouche sont surtout d'abord érythémateuses, puis exulcéreuses, érosives, s'accompagnant d'une dysphagie *très douloureuse* empêchant le malade de s'alimenter. Pour Lebeuf et Mollard, « les malades ne présentent aucune exagération de la sécrétion salivaire ». Cependant, Fourcade a noté, dans un cas, « une salivation abondante qui s'est établie dès les premiers jours de l'intoxication et provoque fréquemment des phénomènes de déglutition. La salivation, d'ailleurs, est tellement abondante que la nuit le malade mouille son oreiller et que le jour il est obligé constamment de s'éponger les lèvres ».

Quelquefois, les lésions buccales sont bénignes et il peut s'agir d'un simple « enanthème bucco-pharyngé » (Bezançon), d'une simple rougeur de la gorge avec douleur (Spillmann). Enfin, un cas d'érythrodermie s'est accompagné d'un *hydroa buccal* (Lebeuf, Pétouraud et Mollard), caractérisé par « l'éclosion de bulles très nombreuses sur le voile du palais, les joues et la langue ».

2. Formes associées à d'autres manifestations toxiques de l'or. — Nous avons déjà vu qu'une érythrodermie avait pu se compliquer d'une kératite ulcéreuse, avec sécrétion purulente, évoluant vers la cécité complète (Kefron), ou d'un syndrome hémorragique grave, assombrissant le pronostic.

D'autres lésions ont été rapportées : « Vulvite ulcéreuse » (Bertier et Bocquillon); une « colite ulcéreuse et hémorragique » (O'Donovan), mise en évidence

par l'autopsie, et s'étant traduite cliniquement par de la « diarrhée avec incontinence »; des phénomènes de polynévrites (Lebeuf, Pétouraud et Mollard); enfin un « ictère toxique » (Bezançon, Braun et Azoulay). Dans quelques cas, il peut coexister des éléments de lichen plan cutané. Ainsi, dans un cas de Schamberg, l'éruption qui ressemblait à « une dermatite exfoliatrice » avait par endroits un caractère *lichénoïde*. Caussade et Drouet, également, notent, au milieu d'un tableau généralisé d'érythrodermie, de « larges surfaces squameuses *lichénifiées* et prurigineuses à la nuque ».

Dans un cas, celui de Bertier et Bocquillon, l'érythrodermie fut suivie d'un lichen cutané et buccal. Joesgen Schaumann a pu observer également une érythrodermie aurique présentant au bout de 2 mois des îlots de traînées légèrement surélevés, au niveau desquelles le tissu était rouge cyanotique et épaissi, sillonné d'un quadrillage d'aspect « *lichénifié* ». Un peu plus d'un an après le début de l'éruption, « les lésions érythrodermiques ne restaient en activité qu'à la nuque et à la poitrine, où l'on observait toujours des îlots et des rubans pseudo-lichéniens, par place, en réseaux. Elles se manifestaient, d'ailleurs, par des tâches et des traînées pigmentaires d'une extension presque générale ».

V. — *Formes localisées; kératodermies*

Elles sont bien plus rares que les formes généralisées. Peyri observe par exemple des lésions érythrodermiques, « au tronc, et aux régions d'extensions ». Sainz de Aja, également, note dans un cas, un exanthème papulo-vésiculeux avec de l'œdème de la face. De même dans celui de Schamberg et Wright, l'éruption « inflammatoire » apparut sur la poitrine. Gougerot et P. Blum rapportent un cas où il n'y avait qu'un érythème des extrémités « avec prurit, suivi de desquamation scarlatiniforme; forme d'érythrodermie bénigne, coexistant avec une stomatite intense ».

Dans un autre cas, l'érythrodermie apparaît « dans les régions exposées à la lumière » puis au « siège ancien d'éruptions médicamenteuses ».

On conçoit l'importance qu'a la constatation d'un érythème localisé, prurigineux, au cours d'un traitement par les sels d'or, surtout s'il se reproduit après chaque injection. Il faut savoir ne pas s'attendre à constater dès le début des signes suffisants pour faire le diagnostic. Aussi est-il bon d'être très prudent et même de s'abstenir de pratiquer de nouvelles injections.

Mais il faut connaître un autre type bien particulier d'érythrodermies localisées, ce sont les *érythro-kératodermies*. Elles siègent à la paume des mains et à la plante des pieds. Covisa a rapporté une observation absolument typique de « kératodermie palmaire et plantaire *d'évolution aiguë* » avec coexistence d'une stomatite aurique. « Nous en avons constaté plusieurs cas nous-mêmes, chez des sujets qui présentèrent en outre une stomatite. Nous croyons que cette association (lésions palmaires et plantaires, stomatite) est assez répandue » (Lebeuf et Mollard). Gougerot et Burnier également ont eu l'occasion d'observer un cas d'érythrodermie kératosique strictement localisée aux mains.

Cette forme, qui est beaucoup « plus rare que l'érythrodermie exfoliante généralisée » (Burnier), est bien particulière. Cette bilatéralité de ce type de lésions « ne se retrouve dans aucune autre intoxication (Gougerot et Weill).

Il faut noter que dans les formes généralisées, vésiculo-œdémateuses, par exemple, au décours de l'affection, le processus desquamatif peut se transformer en de véritables hyperkératoses de longue durée.

VI. — *Formes avec séquelles*

1. *Hyperkératoses*. — Très souvent, elles se développent à la fin d'une érythrodermie généralisée (Milian; Jeager, Kohl et Brunotte). Mais ici également

on note leur prédominance à *la paume des mains* (Gougerot et Burnier). Throne-Kingsbury et Myers ont insisté sur la fréquence de cette séquelle et en rapportent 2 observations. A côté de ces cas, Robert Rabut a pu individualiser une hyperkératose diffuse. Dans son observation, on note l'apparition *brusque* d'une « rougeur diffuse et généralisée, de tout le corps, avec œdème de la face et des membres inférieurs ». Il y avait aussi du prurit et des « phénomènes diarrhéiques ». Rapidement la desquamation apparaît, à grands lambeaux. Et une semaine après, on note « l'apparition progressive d'une *kératodermie diffuse*. La malade semble avoir été trempée « *dans un bain de plâtre* » et présente un aspect tout à fait caractéristique. Il n'y avait « rien à signaler du côté du foie, des urines, de l'urée sanguine, de la formule leucocytaire, du B. W. ».

2. *Chute des poils du corps.* — Le plus souvent on observe une chute des cheveux (Pautrier, Jaeger) plus ou moins abondante, pouvant aller jusqu'à l'alopecie totale (Schaumann). Le cuir chevelu desquame fortement et présente à son niveau, soit des pellicules fines, soit de véritables « croûtes ». Les cheveux sont d'abord clairsemés et enfin « tombent facilement ». Bertier et Bocquillon ont noté une chute de tous les poils du corps, mais c'est là un exemple unique.

Nous n'avons pas eu l'occasion de connaître des observations avec des lésions unguéales, comme il s'en rencontre au décours des érythrodermies arsenicales.

3. *Pigmentations.* — Les érythrodermies laissent parfois après elles des *pigmentations* (F. Savey, Bloom, etc...). Un an après l'érythrodermie, les lésions se manifestaient par des « taches et des trainées pigmentaires d'une extension presque générale » (Schaumann). Dans le cas de Jaeger, Kohl et Brunotte, il se développe d'abord des « taches lichénoides avec aréoles pigmentaires ». Puis les lésions cutanées dis-

paraissent et après un temps assez long (plusieurs mois), seules les taches pigmentaires persistent, intenses, généralisées. Une autre pigmentation après érythrodermie a été signalée par Gougerot et Car-teaud, qui notent une *disposition réticulée à mailles polygonales larges*, au cou, au devant de la poitrine et une autre disposition, à *mailles étroites*, allongées, suivant la direction générale transversale des plis de la peau (faces latérales du cou et creux sus-claviculaires). Beaumont rapporte qu'un de ses malades présentait une pigmentation des parties exposées qui apparaissaient bleues comme si la coloration avait été causée « par le froid ».

Dans le cas de Konrad, aux parties guéries, se trouve par place, « en taches » une pigmentation « brune ». La couleur bleutée, bleu-violacé, gris bleu indigo (Schamberg) ou lilas, qu'on a pu observer en dehors de l'érythrodermie, ne nous semble pas avoir été mentionnée au cours de cet accident.

Enfin Lortat Jacob et Jaime ont pu noter une « plaque pigmentée grise à la face interne de la *mu-queuse* jugale gauche. Il n'y avait pas de stomatite.

Le début n'avait pu être précisé.

4. *Complications cutanées.* — Au décours de l'érythrodermie, la peau est souvent le siège de formations sceptiques secondaires, *abcès multiples* (Bertier et Bocquillon), furoncles (Gougerot, Cohen et Patte), escarres (Konrad). Dans le cas de Milian, plus d'un mois après le début il « restait de *l'intertrigo rétro-auriculaire* ».

Abcès et furunculose, c'est une ressemblance de plus avec l'érythrodermie par arsénobenzol (Gouge-rot).

CHAPITRE VII

Anatomie pathologique

Plusieurs auteurs ont recherché les lésions anatomiques causées par l'or, et essayé de doser la quantité de ce métal dans les tissus et les organes. Elliott, par exemple, a pratiqué un certain nombre d'autopsies (la complication aurique, cause de la mort, n'était pas une érythrodermie). Il brûle les organes et les tissus. Il retrouve 10 % de l'or total injecté, dans le foie, les reins et la rate. Les reins seuls en contenaient 8 % et le foie 0,12 %. Langmead, dans un cas, peut affirmer que le foie contenait 4,75 % de l'or total. Foie et reins semblent donc contenir une grande proportion de ce métal.

Scheel eut l'occasion d'observer une forte réaction aurique, avec nausée, vomissements, albuminurie, oligurie, anurie et diarrhée. La mort survint en 2 jours. Il n'y eut pas de lésions cutanées. « L'autopsie révéla un œdème du poumon, une hyperémie du colon, une hémorragie intestinale, une dégénérescence grave avec nécrose des tubules rénaux » et l'auteur conclut à la ressemblance avec les lésions dues à l'« empoisonnement avec le chlorure de mercure ».

Les érythrodermies, dans quelques cas, se sont terminées par la mort. L'étude anatomo-pathologique de ces cas mortels va contribuer à éclaircir le problème de la pathogénie de ces aurides, et à mettre en évidence la grande toxicité de l'or sur les tissus nobles de l'organisme. Dans le cas de Clarke, le foie apparaît augmenté de volume par endroits et ses cellules ont subi une dégénérescence granuleuse. « Il y avait des surfaces de *nécrose* et de dégénérescence gras-

seuse avancée semblable aux lésions observées dans l'intoxication par le *phosphore*. » O'Donovan trouve une colite ulcéreuse et hémorragique, et une bronchopneumonie.

Bruhns, par contre, rapporte des faits très détaillés, dont voici le résumé :

a) *Macroscopiquement*:

Reins : œdème marqué; hémorragie corticale.

Foie : gros.

Cœur : brun, un peu hypertrophié; V. D. graisseux.

Voile du palais, pharynx, glotte, larynx : œdème très marqué.

Rate : atrophie. Hémosidérose sous capsulaire.

Utérus : hémorragies péri-ovariennes.

b) *Microscopiquement*:

Reins : sclérose ancienne des glomérules; atrophie des canalicules avec infiltration inflammatoire.

A côté, infiltration inflammatoire du tissu périsvasculaire, surtout autour des vaisseaux importants de la corticalité. Nombreux cylindres hyalins dans les tubes droits de la substance médullaire. Distension des parois des tubes contournés.

Matières albuminoïdes dans la lumière des canaux conservés. En différents endroits, globules rouges dans les canaux.

Glomérules : hyperémie légère avec quelques leucocytes dans la partie intermédiaire.

Foie : *hyperémie* très marquée avec *amylose* périphérique des cellules « *Lappchenzellen* » .

Augmentation du tissu fibreux interstitiel.

A certains endroits, infiltration inflammatoire autour des voies biliaires.

Rate : hyperémie de la pulpe. Dégénérescence hyaline des vaisseaux.

Cœur : pigmentation brune.

Cerveau : rien d'anormal.

Il est bon de rappeler que cette érythrodermie avait

eu une évolution extrêmement rapide et que la mort était survenue 44 heures après l'unique injection d'un milligramme de Krysolgan.

Konrad et Panning, également, ont fait une étude anatomo-pathologique très détaillée :

a) *Macroscopiquement:*

Dilatation modérée des cavités cardiaques.

Au poumon: Pétéchies sous-pleurales dans la partie postérieure.

Léger emphysème des parties antérieures.

Gros abcès non récent dans le lobe supérieur gauche.

Embolus ramolli dans le système artériel correspondant.

Embolies multiples dans les petites et moyennes artères.

Rate : œdème modéré infectieux chronique.

De plus, on note une légère hémosidérose dans la partie supérieure du grêle, et au niveau des lymphatiques de l'intestin.

Cystite catarrhale avec hémosidérose.

Hémosidérose autour de l'ovaire droit.

Lipoïdose de l'aorte abdominale.

Par ailleurs, il y avait une escarre sacrée étendue et profonde.

b) *Microscopiquement:*

Dermatose: épiderme mince, par endroits vacuolique.

Xanthodermie, au niveau de la peau de la poitrine.

Pigments surtout à la peau de l'abdomen.

Infiltration diffuse des corps papillaires et du derme, au niveau de la peau abdominale.

Cœur : légère atrophie brune.

Poumons : abcès d'origine staphylococcique.

Rate : grosse rate infectieuse; hémosidérose modérée.

Foie : forte infiltration grasseuse des cellules et des vaisseaux hépatiques.

Légère hémosidérose du foie et des vaisseaux.

Légère infiltration chronique et inflammation interlobaire.

Reins : sclérose modérée des artérioles et des artères.

Infiltration graisseuse de l'épithélium.

Intestin : lésions d'entérite.

La recherche chimique de l'or dans les organes a donné :

Rate : 17,36 mmgr. % ; foie : 7,5 mmgr. % ; cerveau : 2,207 mmgr. %.

Les auteurs concluent : « Plus intéressante que la recherche macrochimique de l'or, serait la recherche histochimique des localisations de l'or. »

Jeager, Kohl et Brunotte ont fait un examen histologique après biopsie de la peau au moment de l'éruption. « En général, disent-ils, le tableau ressemble beaucoup à celui d'une mélanose arsenicale. » Le « stratum granulosum » manque par endroit. Le « stratum spongiosum » montre de la spongieuse et de l'acanthose. La couche basale présente une légère hyperpigmentation et contient de nombreux dendrites. Les papilles sont disposées irrégulièrement.

Dans la couche papillaire et sous-papillaire, on trouve une *pigmentation très riche*. Les chromatophores sont surtout très abondants. (Au point de vue chimique, c'est une « *mélanine* »). Les capillaires sont *dilatés*, entourés d'infiltrations cellulaires; les interstices de la couche sous-cutanée contiennent des infiltrations dans lesquelles on retrouve des *mastzellen*, des *lymphocytes* et des *éosinophiles*.

Après coloration par méthodes spéciales, les auteurs concluent à la *présence d'or dans la peau*.

En France, Gougerot et Burnier ont essayé de rechercher la présence de l'or dans les squames, mais les « squames recueillies ne contenaient pas d'or bien que l'essai portât sur une dizaine de grammes ».

CHAPITRE VIII

Diagnostic

1. *Diagnostic positif.* — Au début, on se basera sur la constatation d'un érythème prurigineux plus ou moins localisé aux membres ou à la face, constitué par des plaques saillantes, *ortillées*, accompagné enfin d'œdème sous-cutané.

A la *période d'état*, dans les cas typiques, le diagnostic est facile, la rougeur vive, foncée, généralisée, de la peau avec formation de vésicules et suintement, le prurit, l'œdème la desquamation à grands lambeaux, le tout prédominant aux extrémités des membres et au visage, constitue un tableau clinique tout à fait caractéristique.

2. — *Diagnostic différentiel.* — En cas de début brusque, le diagnostic peut être difficile et l'érythrodermie ne doit pas être confondue avec un érythème biotrope du 9^e jour, si l'apparition est précoce. Dans l'observation de Gaté-Cuilleret et Tiran, le lendemain de l'apparition d'une *éruption rubéoliforme*, des frissons surviennent brusquement, avec claquements de dents, à tel point que les auteurs pensent « à une grippe ». Mais 24 heures après le tableau clinique est typique.

Tout à fait au début, Louste et Griffiths observent une « croûte de l'aile du nez à gauche » sans prurit, sans signes généraux. Le lendemain un érythème apparaît au niveau du « nez et des pommettes » entraînant temporairement le *diagnostic d'érysipèle*. Mais les jours suivants les lésions deviennent typiques.

Spillmann rapporte dans un cas, que l'éruption avait été soudaine, avec température élevée. « Comme les symptômes généraux étaient très marqués et comme la gorge était rouge et douloureuse, *un médecin avait songé à une scarlatine*. C'était en réalité un très beau cas *d'érythrodermie scarlatiniforme consécutif aux injections de sels d'or*. »

Dans un cas de Gougerot et Burnier, l'éruption est d'abord morbilliforme, accompagnée de fièvre. « On avait l'impression d'un érythème biotropique. » Mais bientôt, une véritable « érythrodermie apparaît ». A propos d'un autre cas, à début brusque, Gougerot ajoute qu'il « n'est pas impossible qu'il y ait au début *coexistence* des deux affections (érythème biotropique et érythrodermie), l'érythème régressant et laissant l'érythrodermie se développer ».

On conçoit combien le diagnostic au début est important.

A la période d'état, le diagnostic peut être parfois difficile avec une érythrodermie streptococcique, primitive, mais la coexistence d'autres manifestations toxiques de l'or (stomatite érythémato-ulcéreuse, pigmentations, etc.), la prédominance particulière aux extrémités, l'intensité des signes généraux prouvent la participation de l'or dans la détermination de l'accident.

Il faut éliminer également les urticaires et les dermites eczématiformes, mais on sait combien le diagnostic avec ces affections peut être difficile dans certaines formes intermédiaires.

CHAPITRE IX

Traitement

1. PRÉVENTIF. — Pour éviter l'apparition de réactions cutanées auriques telles l'érythrodermie, il est indispensable de bien connaître les indications et les contre-indications de la chrysothérapie.

Nous avons vu que les sujets porteurs de lésions cutanées, lupus, psoriasis, etc., présentaient une sensibilité particulière vis-à-vis des sels d'or. Pour certains auteurs, la méthode serait même contre-indiquée dans le psoriasis (Throne, Kingsbury et Myers), et surtout dans le lupus aigu disséminé. Coste et Bordenon signalent la fréquence des accidents cutanéomuqueux chez les polyarthritiques et recommandent l'emploi de petites doses. « Quels que soient donc le composé utilisé et son mode de présentation, la chrysothérapie demeure, dans les arthrites, une méthode délicate. »

Il faut s'abstenir de traiter par l'or des malades ayant des lésions du foie, des reins, de l'intestin (Cordier et Gaillard). Les diabétiques supporteraient très mal les sels d'or (Ameuille), mais, d'après cet auteur, « il n'y aurait aucune contre-indication *a priori* ».

Existe-t-il des moyens de prévenir l'apparition des érythrodermies ?

a) *Procédés cliniques.* — Il existe des signes d'alarme qui permettent de prévoir la réaction. Dès la constatation de l'un d'eux, il est prudent d'interrompre la médication et l'on pourrait ainsi éviter « le grand drame » (Lebeuf et Mollard).

b) *Procédés thérapeutiques.* — Pour prévenir les accidents, des injections intramusculaires d'hyposulfite de magnésium ont été préconisées par Colbert et ses élèves. Throne, Kingsbury et Myers proposent de faire une « cure préliminaire d'injections d'une solution fraîchement préparée de thiosulfate de sodium ». Freund propose un « remède qui ferait avec certitude avorter les éruptions: c'est l'Asthmolysine. Aux premiers symptômes d'irritation cutanée, on administre un gramme d'Asthmolysine par voie sous-cutanée. L'effet se manifeste par une disparition très rapide des accidents ». Lebeuf et Mollard, à qui nous empruntons cette citation, proposent d'essayer dans le même but l'évatmine.

c) *Procédés hématologiques.* — Pavie, Mollard et Lebeuf ont signalé l'élévation du taux des éosinophiles à 15 et 20 % au cours des érythrodermies. Un contrôle hématologique fréquent permettrait donc de prévoir et prévenir ces accidents. Pour les auteurs allemands, l'altération de la formule hémoleucocytaire se révélerait de bonne heure. De même, un abaissement du taux des lymphocytes constituerait un signe certain d'intoxication (Lacapère). Mais très souvent, il peut exister antérieurement une modification du taux normal des leucocytes (dermatoses, arthrites et polyarthrites). Toutefois, Lacapère pense que « l'existence d'une éosinophilie avant tout traitement est de nature à rendre très prudent dans la prescription d'un traitement aurique ».

Pour Coste et Bourderon, « l'éosinophilie (supérieure à 5 %) au départ ne signifie rien quant aux risques d'accidents », tout au moins pour les rhumatisants; ces auteurs ont fait des recherches sur un grand nombre de malades traités par l'or. Les examens qu'ils ont pratiqués « très peu avant l'éclosion des accidents » ne leur ont « pas révélé de poussée éosinophilique ». « On ne peut donc généralement pas prévoir les accidents en surveillant la courbe de l'éosinophilie. » Si celle-ci devient plus fréquente, une fois

les accidents apparus, il est « *évident que sa constatation est désormais sans intérêt pratique, puisque les manifestations cliniques l'ont devancée* ». Et ces auteurs concluent : « La surveillance de l'éosinophilie est donc sans aucune valeur dans la chrysothérapie du rhumatisant chronique. »

Nous croyons cependant qu'il est utile de ne pas commencer un traitement par les sels d'or sans avoir au préalable fait une numération globulaire, avec formule hémoleucocytaire. Il n'est peut-être pas indispensable de renouveler ces examens chaque semaine, comme le préconisent certains auteurs, mais il est bon de les pratiquer de temps en temps, de façon à dépister un trouble sanguin qui peut devenir grave, les renseignements cliniques ne perdant rien de leur valeur.

Rappelons enfin que pour Throne, Kingsbury et Myers une élévation de la glycémie, une diminution du taux des chlorures et de l'urée du sang seraient des contre-indications à l'institution ou à la poursuite de la médication aurique.

Dans tous les cas, il faut commencer par de petites doses, progresser avec prudence, espacer suffisamment les injections et s'arrêter dès la moindre manifestation d'intolérance. Ce qui rend le problème plus délicat encore, c'est qu'il est impossible de déterminer exactement pour chaque malade la dose qu'il peut tolérer et, d'autre part, c'est que le seuil d'action est très voisin du « seuil de toxicité ».

2. TRAITEMENT CURATIF. — Il est surtout *symptomatique* ; pour lutter contre l'œdème et l'oligurie on emploiera les diurétiques, les laxatifs, le chlorure de calcium, régime végétarien déchloruré, etc...

Le prurit a été « favorablement influencé par les bains souvent répétés » (Konrad), par le bromure de sodium intraveineux (Amcuille), le Percaïnal (V. Observation).

En cas d'hyperthermie, employer les bains ou les enveloppements froids ; de défaillance du cœur, les

tonicardiaques; d'hémorragies abondantes, la transfusion et le sérum physiologique.

Freund pense que les manifestations cutanées de l'or sont favorablement influencées par les fortes doses d'*adrénaline*. De nombreux auteurs, partisans de la nature anaphylactique des érythrodermies, préconisent les injections de *thiosulfate de soude*, en solution fraîche. Mais ce traitement, employé surtout par les auteurs américains, ne semble pas avoir donné les résultats qu'on en espérait.

Enfin, en France, Gougerot a montré l'action heureuse de l'*auto-hémothérapie*. On commence par des injections intramusculaires de 5 cc. de sang, pour monter rapidement à 10 cc., puis à 20 cc. Les injections sont faites, soit à raison de deux par semaine environ, soit tous les deux ou trois jours. En général, un très petit nombre suffit à amener la guérison.

Enfin, il ne faut pas oublier les soins locaux de propreté.

3. TRAITEMENT ULTÉRIEUR DES AFFECTIONS POUR LESQUELLES ON AVAIT INSTITUÉ LA CHRYSOTHÉRAPIE. — Le traitement par les sels d'or est à tout jamais contre-indiqué chez les malades ayant eu une érythrodermie aurique. Cette contre-indication est « formelle et définitive », comme pour l'arsénobenzol après le même accident (G. Garnier).

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Observation

(que nous devons à l'obligeance de M. le Pr Lemierre)

Mme B..., âgée de 41 ans, exerçant la profession de serveuse de restaurant, entre le 22 octobre 1932 à l'hôpital Claude-Bernard pour une *éruption* consécutive à une injection intraveineuse de 0 gr. 75 de *crisalbine*, au cours d'un traitement antituberculeux commencé le 28 septembre 1932.

Antécédents. — Deux grossesses (accouchement au forceps); colique hépatique en 1912;

En 1929, hématurie avec douleurs rénales: l'examen par les spécialistes, à l'hôpital Cochin, reste négatif;

Bronchites fréquentes;

Signes d'intoxication éthylique: pituites matinales, crampes dans les mollets, cauchemars, anorexie.

Depuis cinq mois environ (c'est-à-dire depuis mai-juin 1932), à l'occasion d'un surmenage professionnel, la malade se met à tousser et à cracher abondamment; elle maigrit, a des sueurs nocturnes.

Elle se fait examiner à l'hôpital Cochin, où l'on trouve des bacilles de Koch dans les crachats.

Un traitement par la Crisalbine est institué le 28 septembre 1932. Des injections de 0 gr. 40 sont pratiquées deux fois par semaine. La malade reçoit ainsi six injections de 0 gr. 40, du 28 septembre au 15 octobre. Sous l'influence de ce traitement, la toux et l'expectoration diminuent notablement.

Mais la sixième injection ayant déterminé de la céphalée et une sensation de malaise, on ne fait pas de piqûre le 19 octobre.

Ce n'est que le 22 octobre (soit vingt-quatre jours après le début de la cure) qu'on injecte 0 gr. 75 de crisalbine. (Total de 3 gr. 15 de sels d'or.)

Durant l'injection, la malade ressent des picotements jusque dans les extrémités des doigts. *Aussitôt après*, survient un prurit généralisé.

Début. — Au début de l'après-midi, elle a un grand frisson, se plaint d'une violente céphalée frontale; elle a des vomissements et constate la survenue d'une *éruption* au niveau de la *face* et du *tronc*.

Elle se rend alors à l'hôpital de la Pitié; on prend sa température qui est à 40°6 et, sur la constatation de cet érythème scarlatiniforme, on l'envoie à l'hôpital Claude-Bernard, où elle arrive dans la soirée du 22 octobre.

A son entrée. — On se trouve en présence d'une femme de forte corpulence. Il existe une éruption au niveau de la face, du thorax et des membres supérieurs.

Cette éruption prédomine à la *face* qui est vultueuse, d'un *rouge presque vineux*, avec des éléments plus foncés, disposés irrégulièrement.

Sur le tronc et les membres supérieurs, l'éruption est scarlatiniforme. Les membres inférieurs sont respectés.

L'éruption est très *prurigineuse*.

La langue est saburrale; les amygdales sont un peu rouges. La malade se plaint d'avoir un *goût de cuivre*, et un peu de gêne à la déglutition.

L'examen des poumons révèle l'existence de râles sous-crépitants dans la fosse sus-épineuse gauche et au niveau de la région sus-claviculaire droite. Sibilances diffuses.

Cœur normal. Tension artérielle: 10-6 au Vaguez. Foie: normal.

Rate : normalement percutable, non palpable.

Le rein gauche est légèrement perceptible.

Dans les urines, on trouve :

Albumine: +;

Sucre: 0;

Urobiline: 0.

Température: 38°.

Le 23 octobre: la température s'élève à 38°6. La céphalée frontale persiste.

La malade a eu deux selles *diarrhéiques*.

L'éruption ne se modifie pas dans son intensité, mais des éléments *morbilliformes* apparaissent aux *membres inférieurs*.

Volume des urines: 750 cc.

Le 24 octobre: la température est à 37°6.

L'éruption fonce légèrement sans s'étendre.

Les urines renferment 1 gramme d'albumine.

On trouve des B. K. dans les crachats.

Le 25 octobre: la malade se plaint d'une gêne vive à la déglutition, gêne qui augmente les jours suivants et domine la symptomatologie : sensation de brûlure gênant toute alimentation, empêchant tout sommeil. La face est congestionnée, d'un rouge très foncé, presque *violacé*.

L'éruption est très prurigineuse. (Des applications de Percaïnal calment la douleur.)

Le 26 octobre: ces symptômes s'accroissent.

Urines: 500 cc.

Le 27 octobre: l'éruption se généralise, devient *confluente*, très vive surtout au niveau de la face et de la nuque.

La température s'élève à 39°6.

Etat de *prostration*.

Frissonnements répétés.

Le 28 octobre: température à 40°2.

Pouls à 128.

44 respirations par minute.

La muqueuse buccale est *tuméfiée*, d'un *rouge intense*, et elle est le siège d'*extrêmes douleurs*.

Le 29 octobre: la région sus-hyoïdienne est *infiltrée*, douloureuse.

Albuminurie de 7 grammes.

Volume des urines: 500 cc.

Le 30 octobre: l'éruption conserve toujours les mêmes caractères; le visage est *œdématié*, la langue *tuméfiée*.

Au bras, début de desquamation.

La température atteint 41°; le pouls est à 140. On note 50 mouvements respiratoires par minute. Les urines, foncées, contiennent *10 grammes* d'albumine.

Le 31 octobre: la desquamation, fine, apparaît à la face. La région sus-hyoïdienne, moins douloureuse, est aussi moins empâtée.

La malade souffre moins lors de la déglutition; le prurit est moins violent.

Elle meurt le 1^{er} novembre, à 4 h. 10 du matin, ayant conservé durant toute sa maladie une lucidité complète.

Examens de laboratoire:

1° Numération globulaire: *26 octobre:* globules rouges: 3.420.000; globules blancs: 5.000; — *30 octobre:* globules rouges: 2.760.000; globules blancs: 3.000.

2° Urée sanguine: *25 octobre:* 0 gr. 42 0/00; *31 octobre:* 0 gr. 68 0/00.

3° Urines: *a)* Sédiment urinaire:

29 octobre: nombreux cylindres granuleux; cellules épithéliales nombreuses; leucocytes.

b) Albumine:

22	octobre:	fortes traces;
24	—	1 gramme;
25	—	0 gr. 25;
26	—	traces;
27	—	traces;
28	—	0 gr. 50;
29	—	7 grammes;
30	—	10 grammes;
31	—	10 grammes.

Autopsie: 2 novembre 1932. *Cœur:* assez gras, normal.

Aorte: normale.

Poumons:

Droit: sclérose peu étendue de l'apex avec anthracose et quelques nodules tuberculeux, gris jaunâtres, du volume d'un grain de mil à l'extrême pointe.

En rapport avec le sommet droit, existe un décollement de la plèvre pariétale, délimitant en dedans une poche remplie de sang.

Gauche: dans la partie inférieure du lobe supérieur, existe une caverne, du volume d'une grosse amande, à parois bien délimitées, à contenu caséeux. Dans le même lobe, existe également un nodule caséeux du volume d'un grain de blé.

Dans le lobe inférieur, existe également une zone indurée du volume d'une petite noix au centre de laquelle se trouve une zone caséuse jaunâtre.

Foie: 1.900 grammes; mou, pâle, paraît en dégénérescence graisseuse. Vésicule biliaire normale.

Rate: 170 grammes, normale.

Capsules surrénales: normales.

Reins: 250 grammes et 220 grammes: mous, lisses, se décortiquant bien.

Sur la coupe, la substance corticale est gris-rosé et parsemée d'une masse considérable de petites *granulations jaunâtres*, les unes arrondies, les autres irrégulières, qui font une véritable moucheture de cette zone.

Pyramides pâles, blanc jaunâtre.

Encéphale: normal.

Histologie. — Au niveau du rein, l'étude microscopique a montré, par endroits, de tout petits îlots ressemblant à de la dégénérescence amyloïde.

Au niveau de la peau, on aperçoit des infiltrats leucocytiques du derme.

CHAPITRE II

Influence de l'érythrodermie sur les affections traitées par l'or

Quelquefois, l'érythrodermie semble avoir une action favorable sur la maladie traitée par les sels d'or. Gougerot et Weill affirment que si le « malade avait été traité pour une affection cutanée, le sujet conservait souvent une amélioration locale (lupus érythémateux guéri, psoriasis décapé) ».

Dans les observations que nous avons pu recueillir, ce fait paraît n'être vérifié que dans quelques cas seulement. « Les éléments psoriasiques ont complètement disparu » (Gaté, Cuilleret et Tiran). « Le lupus a été guéri » (Milian). « Erythème induré guéri » (Gougerot et Burnier). « La dermite eczématiforme a été blanchie » (Lebeuf, Pétouraud et Mollard). De même, Alvarez Sainz de Aja cite le cas d'une érythrodermie intense qui supprima complètement le psoriasis.

Un cas rapporté par Lebeuf et Mollard semble prouver que cette action bienfaisante se manifesterait même dans la tuberculose pulmonaire. Il s'agit d'un tuberculeux fibreux, en même temps polyarthritique, qui fit une érythrodermie à la suite d'injections d'Allochrysine. « Cette auride dura deux mois et quand elle s'effaça nous eûmes la surprise de constater une amélioration importante qui portait à la fois sur les lésions pulmonaires, dont les radiographies s'éclaircissent, et sur une polyarthrite infectieuse dont le malade souffrait depuis plusieurs mois. »

Gougerot et Carteaud rapportent l'observation d'une malade qui, à la suite d'une faible dose de Thio-sulfate aurosodique (0 gr. 30), fit une érythrodermie d'apparition précoce qui amena rapidement la gué-

riçon. « Cette action heureuse d'une dose manifestement insuffisante est à rapprocher de l'influence de l'érythrodermie arsénobenzolique sur la syphilis, notamment sur le B.-W. On peut supposer que chez de tels malades intolérants une dose faible agit comme une dose très forte chez un tolérant normal, donc puissamment, et amène la guérison le plus souvent. »

Nous croyons qu'il ne faut pas généraliser cette action curatrice, ni se hâter de faire un pronostic.

Lebeuf et Pétouraud ont observé une dermite eczématiforme « qui parut disparaître quand s'effaça l'érythrodermie. Or, un an plus tard, ce sujet revenait à la clinique en présentant un nouvel eczéma. L'amélioration avait été purement temporaire ». Ameuille a pu dire également: « Nous ne croyons pas non plus, et en tout cas rien dans notre pratique de l'aurothérapie ne nous a permis de l'apprécier, que les réactions faibles ou violentes puissent être le signe révélateur d'une action favorable de l'or. sur la lésion tuberculeuse. Les phénomènes réactionnels ne nous paraissent pas à rechercher, ils nous semblent indifférents par rapport aux résultats. »

Devant ces résultats incertains et inconstants, il ne nous est pas permis de conclure, ni de faire des déductions imprécises et peut-être dangereuses. Toutefois, nous pensons que ce serait une faute grave que de souhaiter les érythrodermies comme mode de traitement, ainsi que le faisaient les premiers aurothérapeutes allemands, et qu'il ne faut pas se baser sur ces « succès qui coûtent très cher » (Lebeuf et Mollard).

CHAPITRE III

Essais de pathogénie

A l'heure actuelle, il existe, pour expliquer le mécanisme des érythrodermies auriques, deux grandes théories, qui s'opposent l'une à l'autre, et qui ont, l'une et l'autre, de nombreux défenseurs :

1° La théorie de l'*intolérance* individuelle (c'est-à-dire réaction de l'organisme vis-à-vis des sels d'or), où le facteur personnel joue le rôle principal;

2° La théorie de l'*intoxication* (action de l'or sur l'organisme), dans laquelle le complexe métallique a une part prépondérante.

« L'intoxication porte l'empreinte de la cause; l'intolérance porte l'empreinte du sujet. » (Tzanck.)

I. INTOLÉRANCE. — La dose nocive est ici personnelle, individuelle. Nous avons vu que l'érythrodermie pouvait survenir après des doses variables de sels d'or. Dans l'intoxication, au contraire, la dose nocive est identique pour tous, les effets réactionnels étant proportionnels aux doses.

« A force de pratiquer des injections de sels d'or, disent Lebeuf et Mollard, nous avons presque acquis la certitude que les accidents de la chrysothérapie étaient moins des manifestations d'intoxication chimique que des manifestations d'intolérance personnelle. Les complications dépendent moins du produit injecté que de l'organisme auquel on l'injecte. »

Il semble que l'on puisse distinguer une intolérance innée, ou idiosyncrasie, et une intolérance acquise.

A) *Idiosyncrasie*. — Il existe de nombreux exemples, dans lesquels une seule injection, même minime,

suffit à provoquer des accidents. C'est ainsi que Bruhns voit apparaître une érythrodermie après une dose unique de 0 gr. 001 de krysolgan; Ameuille également, après une injection de 0 gr. 05 de crisalbine. Mais ce sont là des cas assez rares. L'accident se produit après un certain nombre d'injections.

B) *Intolérance acquise.* — Pour beaucoup d'auteurs, cette forme d'intolérance serait de nature *anaphylactique*. Parmi les arguments qui plaident en faveur de cette hypothèse, on pourrait citer l'*apparition brusque* de l'accident, comme s'il s'agissait d'un véritable « choc » anaphylactique, ou bien l'*apparition successive*, en deux ou plusieurs temps, qui traduirait la sensibilisation de plus en plus grande de l'organisme. Une autre preuve serait apportée par l'élévation du taux des polynucléaires éosinophiles, qui serait de 15 à 18 %, et même davantage, « comme dans le choc anaphylactique » (Lebeuf et Mollard). Enfin, la méthode de désensibilisation par les injections intra-veineuses d'hyposulfite de magnésie, ou de soude, ou bien par l'auto-hémothérapie, donnerait dans certains cas de bons résultats et serait un argument de plus en faveur de cette théorie.

D'après Feldt, l'or n'a pas une action directe sur les microbes, mais favorise les réactions de défense de l'organisme contre ces agents pathogènes. « Agents catalyseurs, ils (les sels d'or) favorisent la destruction des tissus malades ou, pour parler chimiquement, la désintégration des albumines pathologiques. Une fois libérées, ces substances se répandent dans l'organisme. Elles déclenchent ce que déclenche une injection d'albumine hétérogène chez un sujet préalablement sensibilisé par les mêmes substances. Elles provoquent, en termes plus clairs, un véritable choc anaphylactique. » (Lebeuf et Mollard.)

Peut-être est-il possible d'expliquer la pathogénie de certains cas d'érythrodermies auriques par ce mécanisme.

Ces réactions doivent relever à peu près du même

processus que les érythrodermies arsenicales. Or, à propos de celles-ci, Milian et Garnier repoussent l'hypothèse de leur nature anaphylactique. Toutes les épreuves biologiques ont été négatives: recherche des précipitines, transmission de l'anaphylaxie passive à l'animal; transmission de l'anaphylaxie passive à l'homme (épreuve de Prausnitz-Kütsner); seule l'*intra-dermo-réaction* avec une solution de 914 à 1/100 s'est montrée positive à peu près dans tous les cas. Elle doit être recherchée au déclin d'une érythrodermie arsenicale, et peut rester positive pendant des mois et des années. Et encore n'est-elle pas l'expression d'une « réaction antigène-anticorps ». Pour Milian, il y a une altération organique du système sympathique, du système vaso-moteur cutané, qui devient très sensible et réagit aux moindres doses du médicament, le facteur humoral n'ayant pas à intervenir.

Dans les érythrodermies par les sels d'or, ces différentes épreuves biologiques, si elles ont été faites, n'ont pas été signalées, et par conséquent ne peuvent servir d'argument. Cependant, Lebeuf a essayé des *intra-dermo-réactions* avec des solutions de crisalbine à 1 %. Les résultats ont été toujours *négatifs*. De même, Gaté, Cuilleret et Tiran font une *cutiréaction* et une *intra-dermo-réaction* avec une solution à 5 % dans du sérum physiologique. Les résultats ont été douteux et n'ont pu « être interprétés utilement ».

Ces auteurs ont recherché également l'épreuve de sensibilisation passive du cobaye et une épreuve de Prausnitz. Nous ne savons pas quels ont été les résultats.

Si l'on veut invoquer l'intolérance par anaphylaxie, dans la production des érythrodermies, il faudra donc s'en tenir aux données cliniques et thérapeutiques. L'apparition successive des lésions cutanées, sans autre manifestation de l'or (stomatite, par exemple) peut, en effet, traduire une sensibilisation de l'organisme de plus en plus grande, ce qu'on ne retrouve pas dans les érythrodermies arsenicales.

C) *Intolérance tissulaire*. — Pour expliquer la pathogénie de ces dernières, Sezary et Mauric défendent la théorie suivant laquelle l'intolérance est « non pas humorale, comme dans l'anaphylaxie, ainsi que nous l'avons déjà dit, mais tissulaire, et plus spécialement épidermique ». Et ces auteurs font valoir l'aspect spécial des lésions cutanées par épidermo et *intra-dermo-réaction*. Ils invoquent également les expériences de Nægeli, de Quervain et Stadler, qui ont montré « qu'un fragment de peau prélevé sur un sujet intolérant (antipyrine), et plongé dans une solution d'une substance à laquelle l'individu est intolérant, fait *in vitro* les mêmes lésions épidermiques que celles qu'il fait *in vivo* après *intra-dermo-réaction*, ce qui, soulignons-le, est un nouvel argument contre l'origine sympathique ».

Avant de conclure, nous devons avouer que ces faits nous semblent loin d'être confirmés, notamment dans l'érythrodermie aurique.

II. INTOXICATION. — Pratiquement, la dose nocive doit être identique pour tous (Tzanck), et les réactions sont d'autant plus intenses que les doses sont plus élevées. Ainsi donc, les érythrodermies auriques qu'on observe à la fin d'une cure seraient de nature toxique.

Nous voulons pour preuve de la théorie toxique l'association de l'érythrodermie avec d'autres manifestations réactionnelles de l'or, telles que stomatite érythémato-ulcéreuse; lésions ulcéreuses des lèvres, de la vulve; lésions d'organes (reins, foie, intestin); phénomènes hémorragiques et enfin les pigmentations qui traduisent une véritable rétention de l'or dans le derme.

Un véritable test hématologique nous sera donné par la formule hémoleucocytaire, dans ces cas d'intoxication. Pour Mollard et Pavie, on aurait une hyperleucocytose à 20.000 avec élévation du taux des polynucléaires neutrophiles à 80 ou 85 %, formule qui diffère de celle qu'on note au cours de l'intolérance. L'organisme est alors saturé. Cliniquement, cette

phase de saturation se traduirait par une dépression marquée, avec troubles digestifs (anorexie, langue saburrale), avec lassitude, courbatures, agitations, céphalée, algies diverses. Les signes cliniques ou hématologiques s'accroîtraient si le traitement est continué (et alors apparaîtraient les grands accidents, dont l'érythrodermie), ou bien s'arrêteraient si l'on cesse la cure.

Les autres signes sanguins : abaissement du taux des lymphocytes (Lacapère, Konrad), l'apparition des formes de transition (Lacapère), seraient un bon argument en faveur de l'intoxication.

Les données expérimentales montrent que l'élimination de l'or se fait principalement par l'urine (75 à 85 % de la quantité totale excrétée) et par les fèces. Mais elle est *très lente* (Hangsborg). Cette élimination est intense pendant la première heure qui suit l'injection des sels d'or, diminuant dans les heures suivantes (Arloing). Mais, toutes proportions gardées, elle est beaucoup moins grande après un certain nombre d'injections. A un certain moment, le travail des organes excréteurs (reins, intestins, peau) se trouvera accru de manière considérable, tandis qu'une partie de l'or se fixera dans les tissus et les organes, principalement sur le rein, puis le foie et l'intestin, mais aussi dans la peau, les os, les muscles, le système nerveux. L'organisme se trouve de plus en plus saturé par l'or. C'est ce que Konrad appelle les « effets cumulatifs » de l'or.

Dans les érythrodermies, les lésions du rein se manifestent par un syndrome de néphrite toxique, albuminurie, oligurie, prostration, qui, s'il n'est pas constant, peut revêtir parfois une allure suraiguë (Bruhns). L'œdème, qui constitue un symptôme capital de l'érythrodermie, ne doit-il pas être rattaché à une lésion rénale ? Dans un cas, où il y eut de l'œdème pulmonaire aigu, Eichhorn se rallie à la théorie de la rétention chlorurée, qui n'est pas admise par tous les auteurs.

Quoi qu'il en soit, il existe un trouble sérieux du

métabolisme de l'eau, et le facteur rénal, s'il n'est pas capable d'élucider tous les faits, ne doit pas être considéré.

Des preuves anatomo-pathologiques ont été données par Bruhns, qui trouve un rein très œdématié avec hémorragie corticale. De plus, il y avait une sclérose ancienne, aussi le rein a-t-il joué un rôle important dans l'apparition de l'érythrodermie.

Scheel observe également une néphrite suraiguë avec œdème pulmonaire.

Pierre Salles et Jean Braillon rapportent deux observations de néphrite aurique, avec, à l'autopsie, amylose rénale et sclérose interstitielle. Notre maître, M. le Professeur Lemierre, pense que les sels d'or peuvent avoir été la cause d'une poussée de néphrite toxique se surajoutant à une sclérose amyloïde du rein. Dans le cas dont nous rapportons l'observation, il y avait également des lésions rénales dont on n'a pu préciser la nature exacte. Nous pouvons donc conclure, avec notre maître, à l'action nocive de la crissaline pour le rein.

L'or se fixe également d'une façon presque élective sur le foie et y détermine des désordres parfois très graves. Nous avons vu des cas s'accompagnant d'hémorragies généralement profuses, abondantes, témoignant d'une atteinte hépatique sérieuse. Driver et Weller ont même rapporté une observation dont le tableau clinique, érythrodermie, hémorragie, troubles intestinaux, *ictère*, troubles mentaux, surdité, rendait probable le diagnostic d'atrophie jaune aiguë du foie, l'autopsie n'ayant pu être faite.

Nous avons vu que Clarke trouva une dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques après une dermatite exfoliatrice.

La complication hépatique n'est pas toujours aussi sévère, et il ne faut pas méconnaître la coexistence d'un ictère toxique (Bezançon, Braun et Azoulay).

Ainsi donc, les lésions d'organes, les pigmentations sont de bons arguments en faveur de la théorie toxique de l'érythrodermie aurique. Aussi, bien qu'il

nous faille tenir compte de la tolérance qui varie individuellement, nous croyons pouvoir affirmer que les érythrodermies auriques sont le plus souvent des manifestations toxiques de l'or, dépendant d'altération des cellules de l'appareil réticulo-endothélial (Feldt).

III. THÉORIE INFECTIEUSE. — Cette théorie ne semble pas expliquer l'apparition des érythrodermies. Cependant, on a pu constater ces accidents à une date où l'on ne devrait constater que des phénomènes biotropiques, lesquels apparaissent soit par exaltation de la virulence des microbes en sommeil (Milian), la dose de médicament n'étant pas suffisante pour les détruire (Tzanck), soit par amoindrissement du terrain (Feuillee, Jausion), par blocage du tissu réticulo-endothélial. Les érythèmes *biotropiques indirects*, scarlatiniforme, morbiliforme, etc., surviennent généralement le neuvième jour. Milian, à propos d'un cas « d'érythrodermie aurique précoce au huitième jour », se demande si, à côté de ceux-ci, il ne peut pas y avoir d'*érythèmes biotropiques directs*, « c'est-à-dire des exacerbations du lupus érythémateux qui peuvent être fort importantes, si elles revêtent la physionomie du *lupus exanthématique*, lequel peut avoir une symptomatologie assez voisine d'une érythrodermie ».

Gougerot, à propos d'un cas d'érythrodermie précoce au onzième jour, peut dire également: « Il n'est pas impossible qu'il y ait au début coexistence des deux affections (érythème biotrope et érythrodermie), l'érythème régressant et laissant l'érythrodermie se développer. »

D'autres auteurs, tels Lortat-Jacob et Jaime, ont remarqué que l'accident s'était développé à partir de « placards érythémato-vésiculo-suintants ». On a déjà insisté sur « les îlots de *strepto-épidermite* précédant souvent les érythrodermies médicamenteuses par l'arsenic ou l'or. Il y a intérêt à considérer ce facteur infectieux dans le déclenchement et la prophylaxie de ces érythrodermies ». Milian souligne ces faits:

« Un des éléments importants des érythrodermies auriques, dit-il, est l'existence sur la peau de manifestations streptococciques. Il en est de même des érythrodermies vésiculo-œdémateuses arsenicales, où tout plaide en faveur de l'origine toxique et où cependant le streptocoque joue un rôle considérable. »

Enfin, toujours d'après le même auteur, il existerait des érythrodermies *primitives tuberculeuses*, très rares, il est vrai. Il ne serait pas impossible qu'elles apparaissent sous l'influence d'un traitement aurique.

CONCLUSIONS

Nous avons vu que :

I. — L'érythrodermie aurique est une complication grave, parfois mortelle, de la chrysothérapie.

II. — Elle peut apparaître, soit après une faible dose, soit brusquement, soit précocement, aussi bien qu'en fin de série, que d'une manière progressive ou tardive.

III. — Elle a tendance à débiter et à prédominer aux extrémités, et se traduit, dans sa forme typique, par un érythème généralisé, intense, avec vésicules suintantes, œdème, prurit et desquamation à grands lambeaux. Son évolution est fébrile et dure de longues semaines.

IV. — Elle laisse parfois après elle des pigmentations réticulées, traduisant la présence de l'or dans la peau.

V. — Malgré l'influence heureuse qu'elle peut avoir dans quelques cas sur l'affection qu'on traite par les sels d'or, on ne doit jamais chercher à la provoquer.

VI. — Au contraire, dès ses premières manifestations cliniques, il faut immédiatement interrompre la cure chrysothérapiquée.

VII. — Un contrôle hématologique peut permettre parfois de la prévenir. Une éosinophilie importante,

une hyperleucocytose avec polynucléose ou lymphopénie, doivent faire suspendre les injections et craindre son apparition.

VIII. — Toxique ou anaphylactique, elle ne doit pas faire méconnaître le rôle des causes favorisantes. Quelle que soit sa véritable nature, elle interdit à tout jamais la reprise ultérieure de la chrysothérapie.

IX. — En vue de l'éviter, il importe de bien choisir les indications thérapeutiques de l'or, de commencer par de petites doses, d'espacer suffisamment les injections, et de ne progresser que si la dose précédente a été bien tolérée.

X. — Avant de commencer un traitement par les sels d'or, il est bon de rechercher une modification importante, soit du taux de la glycémie, de l'urée sanguine, soit de la numération ou de la formule hémoleucocytaire, soit du temps de saignement. Tout trouble avancé d'un organe (foie, rein, intestin) est une contre-indication. Le lupus, dans sa forme aiguë, disséminée, est une circonstance qui s'oppose à l'usage de cette médication.

Vu : *Le Doyen,*

Vu : *Le Président de Thèse.*

BALTHAZARD

M. A. LEMIÈRE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABASCAL. — Dermatitis Sanocrysinisa. *Ecos espanoles de dermatologia y sifilografia*, N° 38, novembre 1928, p. 83.
- ALBOT. — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose. *Journ. des Praticiens*, 13 fév. 1932, p. 106.
- ALDERSON H. E. and WAY S. C. — *California and West med.*, 28, 809 (juin) 1928; et *Archiv. of Derm. and Syph.*, 1928.
- P. AMEUILLE et V. HINAUT. — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose et leur portée. *Paris médical*, n° 2, 9 janv. 1932.
- AMEUILLE et KLOTZ. — Aurothérapie de la tuberculose pulmonaire. Indications, dosages, résultats. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 nov. 1930.
- ARLOING, DUFOUR et DEMONFAUCON. — Elimination de l'or. *Revue de la tuberculose*, 1932, pp. 668 et 678; et *Rev. soc. Biol.*, t. CIX, 1931, n° 5.
- ASDERY. — Les aurides biotropiques. *Paris méd.* n° 3, 21 janv. 1933, p. 62.
- ARMAND-DELILLE, HECHTER et BAYLE. — Accidents auriques graves à la suite de doses faibles de thiosulfate d'or et de sodium chez un enfant ayant des antécédents d'anaphylaxie. *Rev. de la Tuberc.*, déc. 1932, p. 1031.
- BEAUMONT. — *Brit. med. Journ.*, 2-818, 3 novembre 1928.
- BECHET. — Leucodermie traitée par l'aurothérapie, suivie de dermatite. *Archiv. of Derm. et Syph.* XXI, n° 3, mars 1930, p. 507.
- L. BERNARD et CH. MAYER. — Quatre années d'expérience du traitement de la tuberculose pulmonaire par la méthode danoise d'aurothérapie. *Bull. de l'Acad. de méd.* n° 11, 19 mars 1929.
- BERTIER et BOCQUILLON. — Accidents cutanés et muqueux graves, brusques, prolongés, consécutifs à un traitement par sels d'or. Alopecie totale et persistante, avec placards de lichen plan. *Bull. Soc. fr. de dermat. et syph.*, 10 nov. 1932, p. 1335, et *Rev. fr. de dermat. et de vénér.*, janvier 1933.
- BEZANÇON (F.), BRAUN et AZOULAY. — Essai de traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or. *Revue de la tuberculose*, 1926.

- BLOOM. — Dermatite consécutive à l'administration d'or. *Arch. of dermat. and syph.* (Chicago), n° 23, p. 1137, 1931.
- BRETON et FOURNEAU. — The dangers of the Sanocrysine. *Brit. Med J.*, 22 août 1925, p. 352.
- BRUHNS. — Un cas d'idiosyncrasie extrême causé par le Krysolgan : mort après une dose de 0 gr. 001. *Dermat. Woch.*, 1924.
- CARDIS et MALINSKY. — Résultats et indications de la chrysothérapie. *Journ. méd. de Leysin*, sept.-oct. 1930.
- CAUSSADE et DROUET. — Erythrodermie exfoliante généralisée à la suite de traitement par les sels d'or. *Bull. de la Soc. fr. de dermat. et de syph.* (réunion de Nancy), 7 fév. 1931, p. 232.
- CHARGIN. — (Dans la discussion de Hopkins : Lupus erythematosus by gold.) *Arch. of dermat. and syph.*, n° 15, p. 732, juin 1927.
- CHATARD (J.). — Cécité transitoire survenant au début d'un traitement par sels d'or. *Bull. médico-climatique de Cambo*, n° 14, 2^e trimestre 1930.
- CLARKE. — *Tubercle*, 7 août 1926, p. 534. Voir aussi Driver et Weller.
- CODVELLE et SOHIER. — Scarlatine biotropique après injection de sels d'or. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, juillet 1932.
- COLBERT et PIGEON. — Importance du seuil d'intolérance et du seuil d'action au cours de la chrysothérapie. *Revue de la Tuberculose*, 1932, p. 212.
- CORDIER, CROISAT et GRIFFON. — Amylose à forme rapide, après chrysothérapie. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, oct. 1929.
- CORDIER et GAILLARD. — Accidents et contre-indications de l'aurothérapie. *Lyon méd.*, 143, juin 1929.
- COSTE (F.) et BOURDERON (J.). — Sur l'utilité des contrôles hématologiques des rhumatisants téaités par l'or. *Paris Méd.*, 3 décembre 1932, n° 49, p. 478.
- COSTE (F.), FORESTIER et BOURDERON. — Accidents biotropiques dus à l'or. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} juillet 1932.
- COVISA (José S.). — Traitement des tuberculoses cutanées par la Sanocrysine. *III^e Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française*. Anvers, 28 juillet 1926.
- DEMONFAUCON. — Contribution à l'étude de l'élimination de l'or. *Thèse de Lyon* 1932.
- DÖWLING (G. B.). — *Brit. J. of dermat.*, n° 41, 1929, p. 17.
- DRAKE. — *Brit. J. of dermat.*, p. 17, n° 41, 1929.

- DRIVER and WELLER. — Untoward results from the use of gold compounds. Report of a fatal case. *Arch. of dermat. and syph.* (Chicago), n° 23, p. 87, 1931.
- DUMAREST, LEBEUF, MOLLARD et PAVIE. — Intoxication, biotropisme (acc. par sels d'or). *Journal de médecine et chirurgie pratique*, 25 avril 1932.
- DUMAREST (F.), LEBEUF (F.), THIERS (H.) et MOLLARD. — Les troubles hépatiques chez les tuberculeux pulmonaires traités par les sels d'or. *Paris Méd.*, n° 2, 14 janvier 1933.
- DUMAREST, PAVIE, MOLLARD. — Modifications de la formule hémoleucocytaire au cours des accidents par les sels d'or. *Lyon Méd.*, n° 42, 16 oct. 1932, et *Rev. de la Tuberculose*, p. 212, 1932.
- EICHORN (d'Audun le Tiche). — Cas de psoriasis traité par les sels d'or (Triphal). Mort par œdème pulmonaire aigu à l'occasion d'une érythrodermie généralisée. *Réunion dermat. de Strasbourg*, 15 janv. 1933; *Bull. de la Soc. franç. de dermat. et syph.*, févr. 1933, p. 189.
- ELLIOT. — The treatment of pulmonary tuberculosis with sanocrysin. *Lancet*, 1 p. 126, 16 janv. 1926.
- P. EMILE-WEIL. — Nouveaux cas d'accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie. *Soc. fr. d'hématologie*, séance du 1^{er} juin 1932.
- P. EMILE-WEIL. — Nouveaux cas d'accidents hémorragiques post-auriques. *Le Sang*, 8, 1932.
- ERWIN, ZEISLER (Chicago). — Dans la discussion de Driver et Weller.
- FLARER et PERACHIA. — Lupus erythémateux et lupus vulgaires traités par une préparation d'or. *Giorn. Ital. di dermat. e sifilo.*, n° 1, p. 11, fév. 1929.
- FOURCADE. — Les accidents thérapeutiques de la chrysothérapie. *Thèse Montpellier*, 1931.
- FRIEDEMANN, KWASNIEWSKI et DEICHER. — Cf. Driver et Weller.
- GARDERE. — *Thèse Paris* 1931.
- GARNIER (G.). — L'érythrodermie arsénobenzolique. *Paris Méd.*, 53, 31 déc. 1932.
- GARNIER (G.). — Les intra-dermo-réactions aux arsénobenzols chez les sujets ayant eu une érythrodermie. *Bull. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, 16 janv. 1930, p. 92.
- GATE. — Toxicodermie à forme d'hydroa vraisemblablement consécutive à un traitement par la sanocrysine. *Soc. nat. de méd. et des Soc. méd. de Lyon*, 19 mars 1926.

- GATE et BARRAL. — Accidents cutanés et muqueux déterminés par la sanocrysine. *Lyon Méd.*, t. CXLII, n° 41, p. 431.
- GATE, CUILLERET et TIRAN. — Erythrodermie aurique. *Bull. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, avril 1932, p. 476.
- GELSBERG HANSEN. — Dermatite par la sanocrysine traitée par le thiosulfate de soude par voie intra-veineuse. *Ugeskr. f. Læger*, 31 mars 1927.
- GOUGEROT et P. BLUM. — Erythème biotrope du neuvième jour. *Revue Méd. Fr. (Paris)*, XII, n° 2, fév. 1931, p. 115.
- GOUGEROT et P. BLUM. — Stomatite aurique toxique, erythémateuse, purpurique, exulcéreuse. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, février 1933, p. 256.
- GOUGEROT et BURNIER. — Erythrodermie aurique : hémothérapie. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 14 mars 1929.
- GOUGEROT et BURNIER. — Erythrodermie kératosique palmaire bilatérale à la suite d'injections de sels d'or. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, fév. 1929, p. 64.
- GOUGEROT et BURNIER. — Traitement des tuberculoses cutanées par des injections locales de sels d'or. Résultats, accidents anaphylactiques. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.* n° 6, 9 juin 1932, p. 691.
- GOUGEROT, BURNIER et PHOTINOS. — Eruption lichénoïde et stomatite leuco-kératosique ulcéreuse aurique. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, n° 3, mars 1929, p. 254.
- GOUGEROT, BURNIER et UHRY. — Erythème biotrope du neuvième jour par l'or. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, n° 4, avril 1929, p. 364.
- GOUGEROT et CARTEAUD. — Erythrodermie aurique d'apparition précoce. Action curative sur le lupus érythémateux d'une dose très faible. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.* 13 nov. 1930, p. 1173.
- GOUGEROT et CARTEAUD. — Pigmentations après une erythrodermie. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, janvier 1931.
- GOUGEROT, René COHEN et PATTE. — Erythrodermie aurique précoce dès le onzième jour. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 14 janv. 1932, p. 165.
- GOUGEROT, COHEN et P. UHRY. — Anaphylaxie à l'or. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 18 avril 1929.

- GOUGEROT et IGLESIAS. — Un nouveau cas d'érythrodermie toxique aurique précoce au huitième jour. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, n° 37, décembre 1930, p. 1273.
- GOUGEROT et SARAZIN. — Toxicodermie aurique minima : simple desquamation des pieds et des mains sans érythème visible. *Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, n° 37, déc. 1930, p. 1273.
- GOUGEROT et WEILL. — *Sciences Méd. Prat.*, 1^{er} janvier 1933.
- GRASS et SIMMERT. — Le rôle de l'éosinophilie dans la tuberculose. *Revue de la tuberculose*, 1932, p. 554.
- GRAU. — Lupus érythémateux et pigmentations secondaires à une dermatite aurique. *Bull. de la Soc. Cubana de Derm. y Sifilo*, n° 3, oct. 1929, p. 281.
- GRINDON. — Dans la discussion de Driver et Weller, et : Eruption from the use of gold sodium thiosulfate. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), n° 18, 1928, p. 958.
- HANNA. — *Thèse de Paris* 1931. Prévention et traitement des accidents de l'aurothérapie.
- HISSARD M. (Caen). — Aurothérapie et phénomène de choc. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 12 fév. 1931, p. 225.
- HOWARD FOX. — Dans la discussion de Driver, p. 106.
- HUDELO, RABUT et GUÉX. — Lupus érythémateux traité par les sels d'or. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 14 fév. 1929, p. 122.
- JAEGER (G.), KOHL et BRUNOTTE. — Sur un cas de dermatite due à l'or (Triphal). *Arch. für Derm. und syph.*, n° 154, 1928, p. 76.
- JAUNAU (R.). — Les accidents de la médication aurique. Leur polymorphisme. *Thèse Paris* 1931.
- JAUSION. — Dans la discussion du : Rapport sur l'état actuel des traitements du lupus. *III^e Congrès des Derm. et Syph. de langue française*, Anvers, 28 juillet 1926.
- JEANSELME et BURNIER. — Traitement de la tuberculose cutanée par le thiosulfate double d'or et de soude (note préliminaire). *III^e Congrès des Derm. et Syph. de langue française*, Anvers, 1926, p. 333.
- KETRON (L. V.). — Dans la discussion de Strauss : Lupus érythémateux. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), n° 17, 1928, p. 742.
- KIESS. — Sur une sorte de pityriasis rosé disparaissant sous la pigmentation d'une dermatite aurique (aurophos). *Dermat. Wochenschr.*, bd. LXXXVI, n° 4, janv. 1928, p. 133.

- KONRAD et PANNING. — Dermatite généralisée consécutive au traitement par le « Solganal B ». *Méizin. Klinik*, t. XXVI, n° 47, 21 nov. 1930, p. 1736.
- KOCH (Frantz). — Goldermatitis durch Lopionbehandlung, *Deuts. Med. Woch.*, n° 41, 9 oct. 1931.
- LACAPERE. — Au sujet des accidents de la chrysothérapie. *Le Sang*, 6-1932.
- LAIGNEL-LAVASTINE et REYT. — Accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie. *Le Sang*, 6, 452, 1932.
- LANGMEAD. — In Driver.
- LEBEUF et MOLLARD. — A propos du mécanisme pathogénique et du traitement des accidents cutanés et muqueux de la chrysothérapie. *Paris Méd.*, n° 49, 6 déc. 1930, p. 510.
- LEBEUF et MOLLARD. — Les aurides muqueuses et cutanées. *Presse Méd.*, n° 74, 13 sept. 1930.
- LEBEUF et MOLLARD. — Morphologie des aurides. Essai de classification. *Annales de dermat.*, t. II, n° 2, février 1931.
- LEBEUF et MOLLARD. — Les sels d'or en dermatologie et syphiligraphie. 1932, Masson et Cie, Editeurs, Paris.
- LEBEUF, PETOURAUD et MOLLARD. — Erythrodermie et polynévrite auriques. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 1931, p. 143. (Réunion Derm. de Lyon, séance du 20 novembre 1930.)
- Pr. LEMIERRE. — Dans la discussion de P. Salles et J. Braillon.
- LORTAT-JACOB et JAIME. — Erythrodermie aurique. *Bull. de la Soc. de Derm. et Syph.*, février 1931, p. 169.
- LOUSTE et GRIFFITHS. — Erythrodermie aurique. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 9 juin 1932, p. 672.
- MAININI et ALVAREZ. — *Semana med.*, 2, 181, 22 juillet 1926.
- MARGERON. — Etude des variations leucocytaires après érythrodermie. *Revue Fr. de Derm. et Vénér.*, 1925, p. 341.
- MARTENSTEIN. — *Klin. Woch.*, 1. 2235, 1922.
- MILIAN. — Eruptions médicamenteuses. III^e Congrès des *Derm. et Syph.* (Bruxelles 1926), p. 274.
- MILIAN. — Erythrodermie provoquée par la crisalbine. *Rev. Fr. de Derm. et Vénér.*, janv. 1930, p. 13.
- MILIAN et BRODIER. — La dermatologie en 1933. *Paris Méd.*, n° 3, 21 janv. 1933, p. 45.
- MILLER (H. E.). — Gold and sodium thiosulfate in the treatment of lupus erythematosus. *California and Western. med.*, n° 4, oct. 1928, p. 243.

- MITCHELL. — Dans la discussion de Finnerud : Lupus erythematosus acute disseminated. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), 19 mai 1929, p. 827.
- MOELGAARD HOLGER. — The theoretical basis of the sanocrysis treatment of tuberculosis. *The Brit. Med. J.*, 4 avril 1925, p. 643.
- MORLAND (H.) et ZIMMERLI (E.). — Sanocrysin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*, I, 648, mars 1927.
- MONASH et TRAUB. — Modification of therapy with gold compounds in lupus erythematosus : preliminary communication. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), XXIV, n° 1, juillet 1931, p. 110.
- NICOLAS. — Dans la discussion de Marcel Pinard : Lupus érythémateux évoluant depuis quatre ans et très amélioré par l'aurothérapie. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 1928, p. 446.
- NICOLAS, LEBEUF et MOLLARD. — Résultats éloignés des sels d'or en dermatologie. *Réunion dermat. de Lyon*, 16 juin 1932.
- NOGUEH MORE. — Traitement des tuberculoses et tuberculoides par les sels d'or. *III^e Congrès des Derm. et Syph.*, 1926.
- O'DONOVAN. — Dans la discussion de Drake. *Brit. J. of Derm.*, n° 41, 1929, p. 17.
- OLAH. — Cf. Konrad.
- ORMSBY. — Dans la discussion d'Erwin Zeisler : Lupus érythémateux. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), n° 18, décembre 1928, p. 974.
- PARDO-CASTELLO. — Dans la discussion de Saenz : « Gold dermatitis »... *Association Derm. de Cuba*, août 1928; *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), n° 19, 1929, p. 319.
- PAUTRIER. — Erythrodermie exfoliante généralisée à type vésiculo-œdémateux, provoquée chez une psoriasique par un traitement à la thiochrysine. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, n° 35, mars 1928, p. 282.
- PAUTRIER et LEVY. — Résultats du traitement du lupus érythémateux par les sels d'or. *Réunion de Strasbourg*, 8 juillet 1928, p. 858.
- PAVIE, MOLLARD et LEFEVRE. — Modifications sanguines au cours de la chimiothérapie par composés auriques. *Revue de la Tuberculose*, 1932, p. 804.
- PEIGNE M. (Evreux). — *Société de thérapeutique*, 9 avril 1930.

- PELLE (A.). — La chrysothérapie dans le rhumatisme tuberculeux. *Paris Méd.*, n° 49, 3 décembre 1932, p. 472.
- PEYRI ANTONIO. — Résultats du traitement du lupus par la sanocrysine. *III^e Congrès des Derm. et Syph.* (1926).
- ROXBURGH et CORSI. — La valeur thérapeutique des composés d'or. *The Brit. J. of Derm. and Syph.*, août-septembre 1930, p. 882.
- RABUT (R.). — Kératodermie aurique. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 12 mars 1931, p. 463.
- SABRAZES. — Erythème desquamatif récidivant de l'aurothérapie. *Gaz. hebdomadaire de C. méd. de Bordeaux*, juin 1932.
- SAENZ (Cuba). — Gold dermatitis. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), n° 19, 1929, p. 319.
- SAINZ DE AJA (Alvarez). — Eritrodermia por trifal en un psoriasis. *Revista medica gallega*. Santiago de Galicia, juillet 1928, p. 193.
- SALLES (P.) et J. BRAILLON. — Néphrite aurique et amylose. *Section d'études scientifiques de l'Œuvre de la Tuberculose*, 14 janvier 1933, et *Presse Médicale*, 4 mars 1933.
- SAVEY (F.). — *Brit. med. J.*, n° 2, 24 nov. 1928, p. 962.
- SAYE. — Quimiotherapia de la tuberculosis. *Seix et Barral, Herms S. A.*, Barcelone, 1927.
- SCHAMBERG (J. F.). — Chrysodermie : coloration permanente aurique de la peau. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), n° 18, décembre 1928, p. 862.
- SCHAMBERG, HARKINS et BROWNS. — Gold compounds in treatment of experimental tuberculosis of skin in animals. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), n° 13, 1926, p. 43.
- SCHAMBERG et C. S. WRIGHT. — The use of gold and thiosulfate in the treatment of lupus erythematosus. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), 15 février 1927, p. 119.
- SCHAUMANN (J.) et HEDEN (Stockholm). — Sur le traitement du lupus érythémateux par le Krysolgan. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 10 décembre 1927.
- SCHEEL. — In Driver.
- A. SEZARY et G. MAURIC. — Le rôle de l'allergie cutanée dans la pathogénie de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale. *Presse méd.*, n° 6, 21 janvier 1933, p. 115.
- SPILLMAN. — Erythrodermie par injections de sels d'or. Réunion de Nancy. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, janv. 1933.

STEIN. — In Bruhns.

STUHL. — Ist Krysolgan ein Kappilargift? *Deuts. med. Worch.*, n° 7, 1924, p. 207.

TALATI. — Fatal exfoliative dermatitis as a complication of sanocrysine treatment pulmonary tuberculosis. *The Indian med. Gaz.*, July 1928, p. 391.

TETAU. — Lichen plan aurique. *Thèse Paris* 1929.

THRONE, KINGSBURY et MYERS. — Accidents survenus après les injections intra-veineuses de sels d'or. *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), t. XXV, n° 3, mars 1932.

VANHAECKE, BOULANGER et LAGRENEE. — Erythrodermie aurique et auto-hémothérapie. *Soc. Méd. du Nord*, avril 1931.

VAUTHEY (P. et M.). — Accidents graves cutanés et hépatiques de l'aurothérapie. Guérison par la cure de Vichy. *Soc. de méd. et climat. de Nice*, 29 janvier 1932.

VILLARET, IMBERT et Justin BEZANÇON. — Etude critique sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocrysine. *Progrès médic.*, février 1927.

VIGNE et BELLEY. — Les accidents cutanéomuqueux de la thérapeutique par sels d'or. *Marseille Méd.*, n° 15, 25 mai 1932.

WISE. — Lupus erythematosus and dermatitis medicamentosa (gold). *Arch. of Derm. and Syph.* (Chicago), 16 déc. 1927, p. 794.

WHITEHOUSE et BECHET. — Lupus érythémateux, lupus vulgaire et tuberculoses cutanées. Traitement par sels d'or. *Arch. of Derm. and Syph.*, n° 16, 1927.

WIGLEY. — Deposition of gold in skin. *Brit. J. Derm.*, 44, 69-76, février 1932.

WURTZEN. — Recherches sur les effets de la sanocrysine. *Copenhague* 1926.

X... — Eritroqueratodermia palmar aurica. *Bol. soc. cub. de dermat. et sifilo*, juillet 1931.

ZANZUCCHI. — Erythrodermie desquamative après sels d'or. *Osp. maggiore*, 20 mars 1932.

